

Schurmann Vignaga, Sofía

Funcionamiento ejecutivo atencional, impulsividad y agresión en ex consumidores de pasta base de cocaína con trastorno por déficit atencional e hiperactividad

Maestría en Neuropsicología Aplicada

Tesis 2022

Cita sugerida: Schurmann Vignaga S. *Funcionamiento ejecutivo atencional, impulsividad y agresión en ex consumidores de pasta base de cocaína con trastorno por déficit atencional e hiperactividad [tesis de maestría] [internet]. [Buenos Aires]. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2022 [citado AAAA MM DD]. 61 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20230626115238/tesis-schurmann-sofia.pdf>*

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente. Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>





INSTITUTO UNIVERSITARIO DEL HOSPITAL ITALIANO
MAESTRIA EN NEUROPSICOLOGÍA APLICADA

Funcionamiento ejecutivo atencional, impulsividad y agresión en ex consumidores de Pasta Base de Cocaína con Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad

Tesis

Nombre del alumno: Sofía Schurmann Vignaga

Cohorte: 2018

Directora: Dra. Teresa Torralva

Co-directora: Mag. Laura Alethia de la Fuente

Marzo 2022

Agradecimientos

A mis directoras Teresa y Laura, quienes me acompañaron durante todo el proceso de armado de la tesis.

A mi gran amiga y compañera de Maestría, María Sol Allende.

A mi familia, en especial a mi marido.

Resumen

Introducción: La pasta base de cocaína (PBC) es una forma de cocaína fumable altamente adictiva, de bajo costo de síntesis. El objetivo de la presente tesis de Maestría es la descripción del perfil neuropsicológico y comportamental (agresión e impulsividad) de adolescentes ex dependientes de PBC en comorbilidad con el diagnóstico de déficit de atención con hiperactividad (TDAH). **Métodos:** Se evaluaron 40 ex-consumidores de PBC (20 de ellos con comorbilidad de TDAH) y 20 sujetos control, apareados por edad, años de educación, género, nivel educativo y socioeconómico. Se les administró una batería neuropsicológica, y cuestionarios sobre impulsividad y agresión. **Resultados:** Los ex consumidores de PBC en comorbilidad con TDAH, presentaron en comparación al grupo control, un rendimiento cognitivo descendido (funciones ejecutivas y atención) y mayores índices de agresión e impulsividad. No se observaron diferencias entre los grupos de consumo.

Palabras Clave: pasta base, adicción, adolescencia, tdah, perfil cognitivo, atención, funciones ejecutivas, impulsividad, agresión.

Abreviaturas

PBC = Pasta Base de Cocaína

TDAH = Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

CTR= Grupo Control

PBC+TDAH = Consumidores de PBC en comorbilidad con TDAH

FFEE = Funciones Ejecutivas

OID = Observatorio Inter-Americano sobre Drogas

CE = Cocaína Esnifada

Tabla de Contenidos

Introducción general	1
Consumo temprano de sustancias.....	2
Cocaína	4
Pasta Base de Cocaína (PBC).....	6
Agresión e Impulsividad.....	9
Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).....	11
Objetivo general	14
Objetivos específicos:	14
Materiales y Métodos	15
Datos	15
Evaluación conductual	16
Cuestionarios	16
Pruebas Neuropsicológicas	17
Análisis de datos	19
Resultados.....	20
Demografía.....	20
Relación entre las variables demográficas, las pruebas neuropsicológicas, y las escalas de agresión e impulsividad entre los grupos de consumo	21
Comparación de desempeño cognitivo, agresión e impulsividad	21
Agresión e impulsividad	21
Desempeño Cognitivo.....	24
Relación entre funcionamiento cognitivo, agresión e impulsividad.....	28
Discusión	30
Conclusión.....	33
Anexo 1	i
Anexo 2	ii
Anexo 3	iii
Anexo 4	iv
Bibliografía.....	v

Índice de Tablas

Tabla 1: Variables demográficas	20
Tabla 2: Variables de consumo	20
Tabla 3: Correlaciones entre las variables de consumo y demográficas, escalas de agresión, impulsividad y las pruebas neuropsicológicas en los grupos PBC y PBC+TDAH	21
Tabla 4: Rendimiento en los Cuestionarios de Impulsividad y Agresión.....	22
Tabla 5: Rendimiento en las tareas neuropsicológicas	24
Tabla 6: Correlaciones entre escalas de agresión, impulsividad y pruebas neuropsicológicas entre el grupo PBC+TDAH y CTR	28
Tabla 7: Tabla de demografía extraída de (de la Fuente et al., 2019)	i
Tabla 8: Tabla de Demografía extraída de (de la Fuente et al., 2021).....	ii
Tabla 9: Tabla de Rendimiento Cognitivo extraída de (de la Fuente et al., 2021)	iii

Índice de Figuras

Figura 1: Extracción del alcaloide cocaína	5
Figura 2: Diferencia entre grupos en la Escala de Impulsividad	22
Figura 3: Diferencia entre grupos en el cuestionario de Agresión Reactiva y Proactiva (RPQ)	23
Figura 4: Rendimiento en Subtest Matrices y Vocabulario (WAIS III)	25
Figura 5: Rendimiento en el Dominio Atencional	26
Figura 6: Rendimiento en el Dominio de Funciones Ejecutivas	27
Figura 7: Correlaciones entre la escala de agresión y las pruebas neuropsicológicas entre el grupo PBC+TDAH y CTR.....	29
Figura 8: extraída de (de la Fuente et al., 2021)	iv

Funcionamiento ejecutivo atencional, impulsividad y agresión en ex consumidores de Pasta Base de Cocaína con Trastorno por déficit atencional e hiperactividad

Introducción general

La presente tesis final de Maestría se encuentra en el marco de un proyecto más amplio y extenso, llamado *Efectos del Consumo de Pasta Base de Cocaína (PBC) en la Epigenética, la Conectividad Cerebral, el Funcionamiento de los Lóbulos Frontales y la Cognición Social*, del Instituto de neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT). Los datos de la presente tesis de Maestría fueron adquiridos durante el periodo de 2016-2019.

Las adicciones son una problemática a nivel mundial, que se caracterizan por un consumo abusivo de sustancias, y que se acompañan por una aparente pérdida de control sobre la conducta (García Fernández, García Rodríguez, & Secades Villa, 2011; Yücel, Lubman, Solowij, & Brewer, 2007). El abuso de sustancias puede afectar estructuras y funciones del cerebro, impactando sobre las denominadas funciones cognitivas (Cadet & Bisagno, 2016). De esta manera, desde la perspectiva de la neuropsicología las adicciones se asocian con un pobre control de la conducta (top-down), que impacta negativamente tanto en el ciclo de la adicción misma como también en los tratamientos posteriores (Domínguez-Salas, Díaz-Batanero, Lozano-Rojas, & Verdejo-García, 2016). Cabe destacar que alteraciones neuropsicológicas presentan un perfil relativamente específico dependiendo de la sustancia (A. J. Verdejo-García, López-Torrecillas, Aguilar De Arcos, & Pérez-García, 2005). En líneas generales en las adicciones se suelen presentar disfunciones en diversas funciones cognitivas, tales como dificultades en la atención selectiva, memoria de trabajo, control inhibitorio y memoria episódica (Verdejo-García, Garcia-Fernandez, & Dom, 2019). Dichas dificultades cognitivas parecerían deberse a una disfunción de circuitos fronto-subcorticales (Yücel et al., 2019).

En la actualidad se han conceptualizado ciertos factores de vulnerabilidad hacia el abuso de sustancias en la que se incluyen, precursores neuropsicológicos (déficits en funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo), factores demográficos y comorbilidades psiquiátricas, tales como el trastorno por déficit atencional e

hiperactividad (Squeglia & Cservenka, 2017). Asimismo, cabe destacar que el consumo de sustancias suele enmarcarse en casos de poli-consumo, es decir, que se consumen más de una droga incluido el alcohol. En dichos casos las alteraciones cognitivas y comportamentales aparecen más acentuadas en comparación al consumo aislado de una sustancia específica (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012).

La neuropsicología como rama de la neurociencia puede aportar información acerca del funcionamiento cognitivo de individuos con historia abuso de sustancias, con el fin de ampliar el conocimiento existente y aportar información para los tratamientos (Frazer, Richards, & Keith, 2018; García Fernández et al., 2011; A. J. Verdejo-García et al., 2005). Específicamente y en relación con la presente tesis, el conocimiento acerca del impacto del consumo de Pasta Base de Cocaína (PBC) en la actualidad es escaso, con pocos estudios publicados sobre el impacto del PBC sobre las funciones cognitivas y comportamentales. Así, en el presente trabajo se realizará un recorrido acerca del consumo de sustancias durante la adolescencia, la neuropsicología del consumo problemático de cocaína y del PBC, y la neuropsicología del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en comorbilidad con el abuso de sustancias, para luego explicitar los objetivos, materiales y métodos, y los resultados de la presente tesis.

Consumo temprano de sustancias

El inicio temprano del consumo de sustancias (antes de los 18 años) se ha asociado a la dependencia y abuso de sustancias en la edad adulta, acompañado de déficits neuropsicológicos que impactan negativamente en la vida cotidiana (Chen, Storr, & Anthony, 2009; Jordan & Andersen, 2017; B. Lopes et al., 2017).

La adolescencia se conceptualiza como el periodo comprendido entre la infancia y la adultez, donde se desarrollan y perfeccionan ciertas funciones (Blakemore & Choudhury, 2006; Luna, 2009). Debido a que se presenta una hiperreactividad hacia las recompensas y dificultades en el control inhibitorio (Iacono, Malone, & McGue, 2008; Tervo-Clemmens, Quach, Calabro, Foran, & Luna, 2020), se conceptualiza a la adolescencia como un periodo sensible para consumo de

sustancias, siendo un factor de riesgo para la dependencia en edades posteriores (Jordan & Andersen, 2017; Tervo-Clemmens et al., 2018).

La corteza prefrontal y su relación con el sistema límbico durante la adolescencia hasta el inicio de la edad adulta presenta cambios tanto estructurales como funcionales, y la exposición repetida de una droga durante este periodo podría interactuar con estos procesos de desarrollo cognitivo (Cass, Thomases, Caballero, & Tseng, 2014). Durante esta etapa evolutiva se desarrollan las funciones ejecutivas (FFEE), localizadas anatómicamente en la corteza prefrontal, que son definidas como aquellas capacidades que nos permiten coordinar el comportamiento hacia un objetivo final (Arain & Johal, 2013; Diamond, 2012). Específicamente dentro de las FFEE, durante la adolescencia se desarrollan las funciones catalogadas como “control cognitivo”, entre ellas el control inhibitorio, la toma de decisiones y la memoria de trabajo (Blakemore & Choudhury, 2006; Luna, 2009). Dichas funciones de control cognitivo nos permiten filtrar la información irrelevante, mantener en la mente el objetivo a largo plazo inhibiendo así ciertas conductas que se alejan de nuestra meta final (Blakemore & Choudhury, 2006; Crone & Steinbeis, 2017). La respuesta exagerada hacia las recompensas inmediatas en la adolescencia, funciona como un factor de vulnerabilidad hacia el uso problemático de sustancias (Tervo-Clemmens et al., 2020).

Como se nombró anteriormente, el consumo abusivo de drogas se ha asociado con la presencia de déficits en diferentes dominios cognitivos, principalmente con la afectación de la atención y las funciones ejecutivas (Sofuoglu, Devito, Waters, & Carroll, 2013), como también con la presencia de conductas agresivas, impulsivas y desinhibidas (Berrettini et al., 2003). Se ha establecido la edad de inicio del consumo de sustancias, como un factor asociado a la severidad en el perfil cognitivo (Capella, Benaiges, & Adan, 2015). De este modo, el consumo temprano de sustancias se ha asociado a un rendimiento cognitivo descendido en comparación al consumo en la adultez (Capella et al., 2015). Así, el inicio temprano del consumo de sustancias se asocia con agravamiento de parámetros clínicos: mayor consumo, mayor tiempo de consumo, policonsumismo de sustancias y déficits cognitivos más acentuados, que impactan finalmente en la eficacia de los tratamientos (Capella et al., 2015; B. M. Lopes et al., 2017; Wilens et al., 2011). Asimismo, el consumo de sustancias durante

la adolescencia se asocia a su vez con trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y la perpetuación del consumo de sustancias en la adultez (Arain & Johal, 2013).

A partir de estudios prospectivos y longitudinales, se han encontrado ciertos factores de riesgo neuropsicológicos, que preceden al inicio de consumo de sustancias. Las dificultades en resolución de problemas, memoria de trabajo y control inhibitorio se asocian con el inicio en la temprana adolescencia del consumo de sustancias (Capella et al., 2015; Squeglia & Cservenka, 2017). Así, si bien el consumo de sustancias provoca alteraciones en el funcionamiento cerebral, existen ciertos factores premórbidos neuropsicológicos que contribuyen al consumo de sustancias, como también a un perfil cognitivo más agravante (Cunha et al., 2013). Por lo tanto, los déficits en funciones cognitivas, principalmente las dificultades en funciones ejecutivas parecen ser tanto factores predisponentes como consecuencias negativas del consumo de sustancias, que contribuyen tanto al desarrollo como al mantenimiento de la adicción (Cunha et al., 2013; Dolan, Bechara, & Nathan, 2008; Hester, Dan I, & Murat, 2010).

En la presente tesis de maestría nos proponemos analizar el consumo de PBC en comorbilidad con TDAH que iniciaron su consumo durante la adolescencia.

Cocaína

El alcaloide cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central altamente adictivo, que se encuentra naturalmente en las hojas de la planta de coca (*Erythroxylum coca*)(Castaño, 2000). Su consumo es un problema de salud alrededor del mundo (Potvin, Stavro, Rizkallah, & Pelletier, 2014). A partir del clorhidrato de cocaína se pueden elaborar lo que se llama “Cocaínas Fumables”, como son el PBC o el Crack (ver Figura 1).

El consumo abusivo de cocaína se ha relacionado con alteraciones en estructuras cerebrales (corteza frontal, temporal e insular) y déficits en diversas funciones cognitivas, en particular la atención, las funciones ejecutivas y la memoria (Jedema et al., 2021; Lezak et al., 2012; Potvin et al., 2014; Vergara-Moragues et al., 2020). Específicamente se han reportado dificultades en atención sostenida, memoria de trabajo, memoria declarativa, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, resolución de problemas y toma de decisiones (Cadet & Bisagno, 2016; Fernández-Serrano, Pérez-

García, & Verdejo-García, 2011; Vonmoos et al., 2013; Woicik et al., 2011). Dichas dificultades se han reportado como estables luego de 3 meses de abstinencia (Potvin et al., 2014; Rosselli & Ardila, 1996; Spronk, van Wel, Ramaekers, & Verkes, 2013), aunque también se han reportado atenuación de algunos déficits cognitivos, que podrían deberse tanto al periodo de abstinencia en sí mismo, como también resultado de los tratamientos (Inozemtseva, Pérez-Solís, Matute, & Juárez, 2016), al igual que se observa una recuperación parcial de la sustancia gris cerebral (Jedema et al., 2021). Además, dichas dificultades cognitivas se han caracterizado también como predictores de la baja adherencia a los tratamientos (Vergara-Moragues et al., 2020).

Se ha reportado que las dificultades cognitivas asociadas al consumo de cocaína de inicio temprano, es decir, durante la adolescencia, suelen presentarse con mayor gravedad en comparación con aquellos sujetos que iniciaron su consumo durante la edad adulta (Lopes et al., 2017).

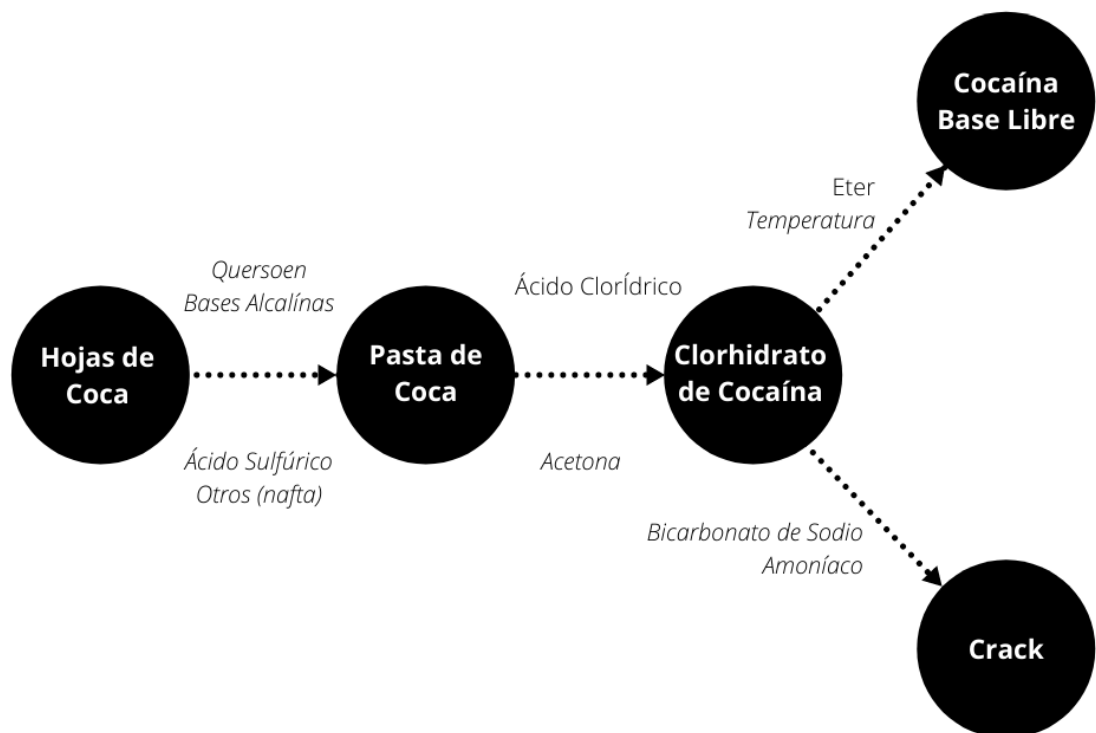


Figura 1: Extracción del alcaloide cocaína

Esquema del proceso simplificado de producción de las cocaínas fumables adaptado de (Castaño, 2000).

Pasta Base de Cocaína (PBC)

El PBC, popularmente conocido como Paco, aparece en Latinoamérica a principios de la década de los 70' (Castaño, 2000), y se instala en el mercado de las sustancias ilegales en Argentina en el transcurso de la profunda crisis socioeconómica del año 2001 (Pascale, Hynes, Cumsille, & Bares, 2014). El PBC es caracterizado por ser una droga de bajo costo de síntesis y de fácil acceso, por lo que su consumo se ha concentrado en zonas de mayor vulnerabilidad social (Observatorio Uruguayo de Drogas, 2012).

Es un producto intermedio del proceso de extracción del alcaloide cocaína de las hojas de coca, al que se le adhieren adulterantes activos (OID-OEA-CICAD, 2016) provocando un aumento en la toxicidad (Abin-Carriquiry et al., 2018; Castaño, 2000; ElSohly, Brenneisen, & Jones, 1991; López-Hill et al., 2011; Meikle, 2009). Los adulterantes inactivos que se adhieren tiene el objetivo de aumentar el volumen de producción, y los adulterantes activos (ej: cafeína) buscan acentuar o imitar algunos efectos con el fin de volverla más atractiva para los usuarios (Abin-Carriquiry et al., 2018; Scorza, Piccini, Martínez Busi, Abin Carriquiry, & Zunino, 2018) (ver Figura 1). En la caracterización de cocaínas fumables realizada en el año 2016 por la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) y Observatorio Interamericano sobre Drogas (OID) (OID-OEA-CICAD, 2016), en 4.590 muestras de PBC en Argentina, pertenecientes a La Plata, Lomas de Zamora y La Matanza, se encontraron en el 82,3% presencia de adulterantes siendo los más frecuentes la lidocaína, benzocaína, cafeína, dipirona y fenacetina.

Una característica muy importante del PBC es que es una forma fumable de consumo de cocaína al igual que otros derivados, como el Crack, presentando una rápida absorción pulmonar, con una duración breve aunque intensa con una alta toxicidad (Castaño, 2000; Pascale et al., 2014). Se ha establecido, a nivel preclínico, que la rapidez con que una droga alcanza el cerebro correlaciona positivamente con el potencial adictivo de la misma (Meikle, 2009; Samaha & Robinson, 2005).

El consumo activo de PBC se ha asociado con una elevada impulsividad, agresividad, y pérdida de las normas sociales (Ferrando, Bocchino, Barrachina, Ferro, & Ventura, 2009). Se han descrito brevemente déficits en distintos dominios cognitivos: memoria (tanto auditiva como visual), atención sostenida, lenguaje y

funciones ejecutivas, específicamente en la flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo (López-Hill et al., 2011; Vallejo-Reyes, 2019; Vergara-Moragues et al., 2020).

El inicio del consumo de PBC, además de concentrarse en las zonas de mayor vulnerabilidad social (necesidades básicas insatisfechas), se caracteriza por iniciarse tempranamente durante la adolescencia, siendo los del género masculino los que mayormente la consumen (Ángeles et al., 2013; Pascale, Negrin, & Laborde, 2010). Asimismo, se ha asociado el consumo de PBC con trastornos psiquiátricos como el Trastorno por Oposición con provocaciones, Trastorno de Conducta, y TDAH (Galéra et al., 2013).

En trabajos previos de nuestro grupo (de la Fuente et al., 2019) estudiamos la interocepción y PBC, donde observamos un aumento en la interocepción cardíaca en sujetos con dependencia de PBC en relación con el grupo control o sujetos que con consumo de cocaína esnifada (CE) (Ver Anexo1, Tabla 7). Tanto a nivel conductual como fisiológico. Se entiende por interocepción a la capacidad de detectar y procesar las señales corporales que cumplen funciones homeostáticas, que ha sido recientemente destacada como un factor relevante tanto para la aparición y mantenimiento de la conducta adictiva (Koob, 2013). Las variables que encontramos como más relevantes para explicar dicho desempeño fueron la frecuencia y la cantidad de consumo. Lo que sustenta que potencialmente sea un efecto asociado a la droga. Asociado a estas diferencias conductuales encontramos tanto a nivel funcional como estructurales modificaciones plásticas en los circuitos interoceptivos. El grupo PBC mostró en esta una modulación más profunda en el potencial evocado por el corazón (HEP) en relación con el grupo control. Observamos modificaciones estructurales y funcionales en las regiones claves del sistema interoceptivo. Los resultados de dicho estudio previo nos brindaron información teórica y clínica relevante sobre el PBC y sus diferencias con CE en su potencial adictivo. Desde una perspectiva teórica, se vinculó una vía rápida de consumo de cocaína con una mayor interocepción en la adicción en PBC. Desde el punto de vista clínico, estos resultados podrían implicar que activaciones periféricas como las autónomas pueden desencadenar más fácilmente el deseo de consumo en ex dependientes a cocaínas fumables que quienes consuman CE. Lo cual es importante para el tratamiento, pero también para comprender la alta recaída en estas poblaciones.

En un segundo trabajo, donde se estudió el rendimiento cognitivo de sujetos con historia de consumo de PBC en comparación con sujetos con historia de consumo de CE y un grupo control (Ver Anexo 2: Tabla 8 & Anexo 3: Tabla 9) observamos (de la Fuente et al., 2021) asociaciones entre cambios estructurales y/o funcionales del cerebro, con el rendimiento cognitivo de los participantes. Se halló que en ambos grupos de participantes con historia de consumo de sustancias presentaron un rendimiento descendido en pruebas de inteligencia fluida en comparación a los controles (PBC, $p < .001$; CE, $p < .001$). Por otro lado, dentro del dominio atencional, el grupo PBC presentó diferencias significativas en todas las pruebas administradas en comparación con el grupo control (Dígitos Directos, $p = 0.010$; Corsi Directos, $p = 0.05$; Símbolo-Digito, CTR, $p = 0.002$; TMT A, $p = 0.013$). A su vez, presentó mayores dificultades que el grupo de consumo de cocaína en Dígitos Directos ($p = 0.011$) y TMT A ($p = 0.006$). Dentro del dominio de las funciones ejecutivas ambos grupos de participantes con historia de consumo de sustancias presentaron un rendimiento descendido en pruebas control inhibitorio verbal (PBC, $p < .001$; CE, $p = 0.026$), flexibilidad cognitiva (PBC, $p = 0.049$; CE, $p = 0.024$) y en una tarea de screening o rastrillaje frontal (PBC, $p < .001$; CE, $p = .008$), en comparación a los controles. Además, el grupo PBC presentó en comparación a los controles un rendimiento descendido en la prueba de alternancia atencional (TMT B; $p = 0.003$) y memoria de trabajo (ordenamiento de números y letras WAIS III; $p < .001$). Por otro lado, en el dominio de la memoria, el grupo PBC presentó un rendimiento descendido en comparación a los controles en la etapa de aprendizaje (Lista de Rey; $p < .001$). En la fase de evocación de esa misma prueba, ambos grupos con historia consumo de sustancias presentaron un rendimiento descendido en comparación al grupo control (PBC $p = 0.013$; CI $p = 0.002$). Dichos resultados caracterizan al grupo de PBC con una amplitud atencional disminuida, un mayor enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, dificultades en la alternancia atencional, en la memoria de trabajo verbal, en el control inhibitorio y en la flexibilidad cognitiva. De esta manera, en el artículo de investigación hallamos que las diferentes vías de administración (fumada o esnifada) conducía a perfiles neurocognitivos distintos, presentando el grupo PBC un perfil cognitivo más agravado. Por otro lado, a nivel estructural, se encontró que ambos grupos con historia de consumo se diferenciaban, el grupo PBC presentó una reducción de la sustancia gris en el núcleo caudado dorsal de forma bilateral (ver Anexo 4, Figura 9). Otro hallazgo interesante expuesto en el artículo, fue que la edad

actual y la edad de inicio del consumo de marihuana fueron las variables más relevantes para explicar los cambios dentro del factor atencional, y no la ingesta semanal de PBC. Dichos resultados son consistentes con estudios longitudinales, en donde los déficits cognitivos representan un factor de riesgo o vulnerabilidad en el desarrollo posterior de un consumo abusivo de sustancias (Tervo-Clemmens et al., 2018).

Los resultados de los estudios previos motivaron la presente tesis de maestría, ya que nos preguntamos acerca del perfil de TDAH en combinación con el consumo de PBC, y la relación de ambos con el perfil neuropsicológico y conductual (agresión e impulsividad).

Agresión e Impulsividad

A nivel comportamental, el consumo activo de PBC se ha asociado con una mayor agresividad y conductas impulsivas (Ferrando et al., 2009; Jeri, Sanchez, Del Elpozo, & Fernandez, 1978).

La agresión es un término amplio y heterogéneo, por lo que diversos autores han dividido a la agresión en dos formas (Crick & Dodge, 1996; Poulin & Boivin, 1999; Raine et al., 2006), reactiva y proactiva, con el fin de comprender fundamentalmente la motivación del agresor (Andreu, Ramírez, & Raine, 2006). Dicha clasificación se realiza a partir de la identificación de la función o la motivación que cumple el comportamiento agresivo (Hecht & Latzman, 2018). Si bien ambas formas de agresión suelen coexistir, estas presentan características distintivas (Rosell & Siever, 2015).

La agresión reactiva es definida como una reacción hostil, impulsiva sin premeditación previa ante una amenaza percibida (Andreu et al., 2006; Colins, 2016). Se la ha conceptualizado como la forma “Caliente” de la agresión, la variante impulsiva, ya que se caracteriza por estar acompañada por ira, enojo y pérdida del control (Colins, 2016; Rosell & Siever, 2015). Se ha relacionado a este tipo de agresión con signos de ansiedad, depresión y riesgo suicida (Colins, 2016). Por su parte, la agresión proactiva se la ha conceptualizado como la forma “Fría” dado que ocurre en ausencia de una amenaza o provocación, se utiliza la agresión como un modo de resolución de conflictos o comunicación con el objetivo de intimidar a los demás (Andreu et al., 2006; Colins, 2016). Se ha relacionado este tipo de agresión con

problemas de conducta, bullying y consumo de sustancias (Colins, 2016; Fite, Colder, Lochman, & Wells, 2007).

La agresión suele expresarse en la infancia, funcionando como un modo de resolución de problemas, que suele declinar con el paso de los años (Enticott, Curtis, & Ogloff, 2019). Con el desarrollo de las funciones cognitivas mejora la capacidad de resolución de problemas y de regulación emocional y con ello disminuye el comportamiento agresivo (Enticott et al., 2019). Se ha encontrado que las habilidades cognitivas se relacionan negativamente con la agresión (Zajenkowski & Zajenkowska, 2015). Diversos estudios demuestran una afectación del control cognitivo, es decir, un mal desempeño en control inhibitorio, en tareas de inteligencia fluida o en habilidades lingüísticas se asocia directamente con mayores niveles de agresión tanto proactiva como reactiva (Zajenkowski & Zajenkowska, 2015).

En relación al consumo de sustancias, se ha descrito que la agresión suele pre-existir a la misma (Fite et al., 2007; Moya-Albiol & Romero-Martínez, 2015). Así, al igual que la impulsividad, la conducta agresiva parece presentarse antes del inicio del consumo de sustancias. Sin embargo, la conducta agresiva parece ser facilitada por el consumo de sustancias (Moya-Albiol & Romero-Martínez, 2015). El consumo crónico de sustancias se asocia a déficits en funciones ejecutivas, que también aparecen como facilitadores de la conducta agresiva (Krämer, Kopyciok, Richter, Rodríguez-Fornells, & Münte, 2011). Específicamente, la desinhibición aparece como un factor predictor de la agresividad (Molero Jurado et al., 2020; Serper, Beech, Harvey, & Dill, 2008). Los niveles altos de agresión se relacionan principalmente con la amígdala y el cuerpo estriado (Rosell & Siever, 2015). Por otro lado, altos niveles de agresividad se asocia en la adolescencia con el inicio temprano del consumo de sustancias (Fite, Colder, Lochman, & Wells, 2008; Mathias et al., 2015). Nuevamente, algunos autores refieren que dicha relación entre la agresión y el inicio temprano del consumo de sustancias podría deberse a las dificultades en el control inhibitorio (Iacono et al., 2008).

La impulsividad se ha definido como un complejo constructo, que implica una predisposición hacia conductas arriesgadas debido a una falta en el control y auto regulación de la conducta, que provoca una tendencia a actuar por impulso (Kozak et al., 2019). Así, la impulsividad sería la consecuencia de déficits en los controles

cognitivos “top-down” (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011). Se ha descrito que la impulsividad se puede expresar de diferentes maneras, una de ellas es la agresión (Dalley et al., 2011). Altos niveles de impulsividad se relacionan con la búsqueda compulsiva y pérdida de control sobre la ingesta de sustancias (García-Marchena et al., 2018). Otros estudios, relacionan la impulsividad con la cantidad de cocaína que se consume y con la severidad de los síntomas durante la abstinencia (Moeller et al., 2001).

A grandes rasgos, existen dos modelos que relacionan la impulsividad con el consumo de sustancias. El primero de ellos postula que el consumo de sustancias produce cambios neurobiológicos que afectan negativamente la regulación conductual aumentando la impulsividad (Dalley et al., 2011). El segundo modelo por su parte sugiere que las dificultades de regulación del comportamiento, pre-existían al consumo, y formando parte de los factores de vulnerabilidad que favorecen el consumo de sustancias (Kozak et al., 2019; A. Verdejo-García, Lawrence, & Clark, 2008). De esta manera, la impulsividad podría ser un factor determinante hacia el consumo de sustancias, como también una consecuencia del mismo (De Wit, 2009; R. Lee, Hoppenbrouwers, & Franken, 2019).

Así, en la presente tesis de maestría también nos proponemos analizar la presencia de la impulsividad y agresión en ex consumidores de PBC con y sin comorbilidad con TDAH, y su relación con el perfil neuropsicológico.

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Existe una estrecha relación bidireccional entre el TDAH con el consumo de sustancias (Mitchell & Potenza, 2014; Yule, Wilens, Martelon, Rosenthal, & Biederman, 2018). El TDAH se caracteriza por presentar desde la infancia síntomas de inatención, impulsividad e hiperactividad, que impactan en el desempeño escolar, laboral y social (Mahone & Denckla, 2017; Rubia, 2018). Usualmente el TDAH comienza en la infancia y al permanecer a lo largo de la adultez (Mahone & Denckla, 2017; Ochoa-Mangado, Madoz-Gúrpide, Villacieros-Durbán, Llama-Sierra, & Sancho-Acero, 2010), con el desarrollo cognitivo se va modificando la naturaleza de los síntomas, sosteniéndose principalmente la dificultad atencional y disminuyendo la hiperactividad e impulsividad (Halperin, Trampush, Miller, Marks, & Newcorn, 2008). Se ha reportado que alrededor del 15% de los casos diagnosticados con TDAH en la

infancia, mantienen los criterios clínicos en las etapas posteriores de la vida (Pievsky & McGrath, 2018). El perfil neuropsicológico se caracteriza por déficits principalmente en las funciones de control cognitivo, memoria de trabajo, atención sostenida, control inhibitorio y atención alternante (Pievsky & McGrath, 2018; Rubia, 2018). De esta manera, el TDAH se encuentra asociado a déficits neuropsicológicos, como dificultad para sostener la atención por periodos largos de tiempo, para organizar actividades y para manejar los tiempos que interfieren de forma negativa en la vida cotidiana (Cunha et al., 2013; Haavik, 2010).

Como se nombró anteriormente, estudios previos muestran que los pacientes con TDAH presentan mayor riesgo de prestar abuso de sustancias (Lees et al., 2017), y por otro lado los paciente con abuso de sustancias presenta un riesgo aumentado de entre el 15 y 25% de presentar TDAH (Groenman et al., 2013; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Un estudio longitudinal realizado en el año 2011, encontró que el diagnostico de TDAH en la infancia es una factor de riesgo para el consumo de sustancias en etapas posteriores (Wilens et al., 2011). De esta manera, el consumo de sustancias y TDAH suelen coexistir, y se estima que la adicción a la cocaína es dos veces más probable en individuos con diagnóstico de TDAH (S. . Lee, Humphreys, Flory, Rebecca, & Glass, 2011; Ochoa-Mangado et al., 2010). Asimismo, se ha reportado que dicha coexistencia posee efectos agravantes en el rendimiento cognitivo (Vonmoos et al., 2014), y en otros aspectos del trastorno de consumo de sustancias como un inicio más temprano al consumo y mayor frecuencia de consumo (Miguel et al., 2016). Estudios anteriores resaltan la importancia de la identificación y diagnóstico de los pacientes con abuso de sustancias, que en comorbilidad presenten TDAH, ya que dicha población se caracteriza por mayor desregulación emocional, tendencia a las conductas de riesgo (Van De Glind et al., 2020).

En resumen, nuestros resultados previos indican que los sujetos con historia de consumo de PBC presentan un perfil de afectación disejecutivo atencional que se caracteriza por ser más acentuado en comparación con sujetos con historia de consumo de cocaína. Teniendo en cuenta que en el TDAH en adolescentes se observa, desde el punto de vista neuropsicológico, una disfunción ejecutivo-atencional, nos planteamos evaluar el perfil cognitivo y comportamental (agresión e

impulsividad) de sujetos ex consumidores de PBC con TDAH, en comparación a sujetos ex consumidores de PBC sin dicha comorbilidad y un grupo control, con el fin de establecer potenciales diferencias.

Objetivo general

Describir el impacto de consumo de PBC en comorbilidad con el diagnóstico de TDAH durante la adolescencia en el rendimiento cognitivo y comportamental (impulsividad y agresión) que puedan dar cuenta de las mayores necesidades asistenciales de esta población para controlar el consumo.

Objetivos específicos:

1. Evaluar el desempeño en las tareas neuropsicológicas y medidas conductuales de agresión e impulsividad en ex consumidores de PBC con y sin TDAH para determinar aspectos cognitivos que den cuenta de una mayor susceptibilidad y puedan resultar buenos marcadores para intervenciones terapéuticas.
2. Evaluar la relación entre el desempeño cognitivo, la agresión e impulsividad en ex consumidores de PBC con y sin TDAH que esclarezcan la relación entre conductas disruptivas en comorbilidad.

Materiales y Métodos

Datos

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional y transversal (Hernández Sampieri, Fernández Collado y Baptista, 2006). Se recurrió a una muestra no probabilística por accesibilidad proporcionada por la municipalidad de la Matanza y la federación de organizaciones no gubernamentales de comunidades terapéuticas (FONGA).

Los criterios de inclusión fueron ajustados para controlar que nuestros sujetos representen el resultado del uso crónico de la droga durante el periodo crítico de la adolescencia. Como grupo control, se realizaron los mismos estudios en un grupo de 20 adolescentes del mismo rango de edades, nivel socioeconómico y sin consumo de sustancias. De esta manera, los criterios de inclusión fueron: adolescentes (16-25 años), sin administración de psicofármacos. Con al menos 3 años de uso abusivo de PBC, y 3 meses o menos desde el último episodio de uso de la sustancia. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: diagnóstico psiquiátrico primario de depresión, trastorno de ansiedad u otro cuadro psiquiátrico o neurológico mayor y una evaluación de la psicopatología familiar para evaluar la posible exclusión de algunos participantes con alta incidencia psiquiátrica familiar.

La conformación y evaluación de los criterios fue realizada mediante una entrevista psiquiátrica semi-estructurada (MINI- Plus) (Sheehan et al., 1998); realizada por un psiquiatra de INECO. A partir de dicha entrevista se procedió a la conformación de 3 grupos: 1) Grupo PBC, compuesto por ex consumidores de PBC sin comorbilidad psiquiátrica; 2) Grupo PBC+TDAH, compuesto por ex consumidores de PBC con comorbilidad de TDAH; y 3) un grupo control (CTR) compuesto por sujetos sin patología que no presentaban antecedentes de abuso de drogas, o de enfermedad psiquiátrica o neurológica.

Los tres grupos fueron emparejados por edad, años de educación formal, género y nivel socioeconómico (ESOMAR) (Liberona, Castillo, Engler, Villarroel, & Rozowski, 2011) (ver Tabla 1).

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética de Favaloro de acuerdo con los principios internacionales para la investigación médica en humanos (Nº 609/16, registro 554).

Evaluación conductual

Todos los instrumentos que se utilizaron para llevar a cabo la investigación para el presente trabajo de tesis fueron provistos por el Laboratorio de Neuropsicología de INECO (LNPS) a cargo de la Dra. Teresa Torralva.

Cuestionarios

Con el fin de evaluar la agresión y la impulsividad, se aplicaron dos cuestionarios autoadministrables. Cabe destacar que los mismos fueron supervisados al completarse por un miembro de equipo de evaluación, con el propósito de asegurar la correcta comprensión de los ítems de cada uno de los cuestionarios.

Se incluyeron los siguientes cuestionarios para la presente tesis:

Cuestionario de Agresión Reactiva y Proactiva (RPQ) (Raine et al., 2006); Consiste en un cuestionario autoadministrable, compuesto por 23 afirmaciones donde se evalúan ambos tipos de agresión (reactiva y proactiva). El participante debe contestar las afirmaciones a partir de una escala de frecuencia (nunca, a veces, a menudo). En el presente trabajo de tesis se utilizó la versión española para población adolescente (Andreu, Peña, & Ramírez, 2009).

Escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) (Oquendo et al., 2001): Consiste en un cuestionario autoadministrable que evalúa tres diferentes dimensiones de la impulsividad: i) cognitiva (implica la dificultad para enfocar la atención o concentrarse), ii) motora (actuar sin pensar) y iii) no planeada (falta de orientación o previsión futura) (Meule, 2013). Está compuesto por 34 afirmaciones, las cuales el participante debe de contestar a partir de una escala de frecuencia (raramente, ocasionalmente, a menudo, siempre).

Pruebas Neuropsicológicas

La evaluación neuropsicológica tuvo una duración aproximada de 2 horas. Durante la misma, se aplicaron diversas tareas neuropsicológicas, con el fin de evaluar de forma exhaustiva el funcionamiento ejecutivo y atencional de los participantes.

Las pruebas que se administraron para el presente trabajo de tesis fueron:

Examen frontal INECO (IFS) (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, López, & Manes, 2009). Es una prueba de rastillaje de las funciones ejecutivas, que presenta una puntuación máxima de 30 puntos, y se compone por ocho subpruebas:

- Programación Motora (serie Luria, "puño, borde, palma")
- Instrucciones Conflictivas (se solicita a los sujetos que golpearan la mesa siguiendo las instrucciones del examinador);
- Control Inhibitorio Motor;
- Memoria de Trabajo Numérico (intervalo de dígitos hacia atrás)
- Memoria de Trabajo Verbal (meses atrás);
- Memoria de Trabajo Espacial (prueba de tapping Corsi modificada);
- Capacidad de abstracción (inferir el significado de los proverbios)
- Control inhibitorio verbal (prueba de Hayling modificada).

Subtest de Dígitos del WAIS III (Wechsler, 2003): Está conformado por dos tareas, las cuales involucran distintos dominios cognitivos (Bauman y Burin, 2007):

- Dígitos Directos: Esta tarea fue diseñada para evaluar la amplitud atencional y la memoria auditiva inmediata (Bauman y Burin, 2007)
- Dígitos Inversos: Esta tarea fue diseñada para evaluar la memoria de trabajo, ya que requiere de la manipulación de la información (Bauman y Burin, 2007).

Subtest de Ordenamiento de Números y Letras (Wechsler, 2003). Esta tarea fue diseñada para evaluar la memoria de trabajo.

Subtest Matrices del WAIS III (Wechsler, 2003): Esta tarea fue diseñada para evaluar el razonamiento abstracto, el procesamiento de información visual y la resolución no

verbal de problemas. Asimismo, esta tarea involucra la inteligencia fluida (Lezak et al., 2012).

Subtest Vocabulario del WAIS III (Wechsler, 2003). Esta tarea fue diseñada para evaluar la capacidad de conceptualización (Strauss, Sherman, y Spreen, 2006). Cabe destacar que se encuentra fuertemente influida por la educación del sujeto, de este modo, se ven involucrados los procesos de la inteligencia cristalizada (Baumann & Burin, 2007).

Prueba de Hayling (Burgess & Shallice, 1996). Esta tarea fue diseñada para evaluar la capacidad de inhibir respuestas automáticas. En el presente trabajo de tesis se utilizó la adaptación argentina (Abusamra, Miranda, & Ferreres, 2007).

Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin modificada (WCST); (Nelson, 1976). Esta tarea fue diseñada para evaluar la capacidad de abstracción y la capacidad de cambiar las estrategias cognitivas a partir del feedback (Flexibilidad Cognitiva). En el presente trabajo de tesis se utilizó la versión de clasificación de tarjetas modificada de Nelson, en la que se usan dos juegos de 24 cartas y no se utilizan las tarjetas que presentan la ambigüedad, es decir, aquellas tarjetas que comparten más de un atributo con las tarjetas de estímulo.

Test del Trazo (TMT; (Reitan & Wolfson, 1993): Esta tarea fue diseñada para evaluar la atención, velocidad de procesamiento y la alternancia atencional. Está compuesto por dos partes:

- Parte A (TMT A): consiste en unir los números 1 al 25 en orden consecutivo. Evalúa habilidades motoras, viso-espaciales de búsqueda visual y la atención sostenida (Lezak et al., 2012).
- Parte B (TMT B): consiste en unir números y letras de forma alternada y respetando el orden alfabético y el orden número ascendente. Así, además de evaluar al igual que la Parte A las habilidades motoras, y habilidades visoespaciales de búsqueda visual, se logra evaluar también de la flexibilidad cognitiva y atención alternante (Lezak et al., 2012).

Test de Símbolos y Dígitos (SDMT; (Smith, 1973): Esta tarea fue diseñada para evaluar la capacidad de atención sostenida y selectiva visual, el rastreo visual, y la velocidad de procesamiento (Lezak et al., 2012)

Fluencia Verbal Fonológica: Esta tarea fue diseñada para evaluar la producción espontánea de palabras bajo condiciones restringidas de búsqueda. En el presente trabajo de tesis se utilizó la letra P (Lezak et al., 2012).

Análisis de datos

Se utilizó el INFOSTAT 18 para el análisis estadístico de datos. Para comparar entre grupos el desempeño entre en las tareas de la batería neurocognitiva se utilizaron los puntajes brutos de cada test y los resultados de las escalas de impulsividad y agresión. Se realizaron pruebas estadísticas no paramétricas debido que los grupos no cumplieron con el supuesto de homogeneidad de varianza, evaluado con el test de Levene ($F, p < 0.05$), y/o con el supuesto de normalidad de las distribuciones de los puntajes que se evaluaron con el test de Shapiro-Wilk ($W, p < 0.05$). Así, para la comparación de medias de múltiples grupos se utilizó una prueba de Kruskal Wallis, y para las comparaciones de a pares se utilizó la prueba de Mann-Whitney, reportadas con corrección de tasa de falsos positivos (FDR), consideradas significativas en p -FDR corregido $p < 0.05$. Para las correlaciones se utilizó la prueba de correlación de Spearman, reportadas con corrección de tasa de falsos positivos (FDR), consideradas significativas en p -FDR corregido $p < 0.05$. Además, las correlaciones entre las puntuaciones comportamentales y las puntuaciones neuropsicológicas se realizaron en grupos combinados (PBC y CTR; PBC+TDAH y CTR) para evaluar la relaciones entre ellos (Meigal et al., 2012; Peluso et al., 2007).

Resultados

Demografía

Los grupos fueron emparejados con respecto a la edad, años de educación, género, necesidades básicas insatisfechas (Peña, Wall, & Persson, 2000), nivel socioeconómico (ESOMAR(Investigaciones de Mercado y Opinión Pública, 2000; Research, 2003))(Tabla 1).

Tabla 1: Variables demográficas

	PBC (20)	TDAH (20)	CTR (20)	Estadístico		
Género (M:F)	19:01	19:01	17:03	$\chi^2=1,75, p=0,41$		
ESOMAR (a:b:ca:cb:d:e)	0:1:1:2:6:4	0:0:2:3:3:6	0:0:1:1:11:5	$\chi^2=8,08, p=0,425$		
NB (nbi:nbs:sc)	4:09:01	6:05:02	8:10:00	$\chi^2=4,23, p=0,376$		
Prueba No-Paramétrica Kruskal Wallis						
				PBCvsTDAH	PBCvsCTR	TDAHvsCTR
Edad	19,35 (2,11)	20,75 (2,47)	20,00 (2,79)	ns	ns	ns
Años de educación	8,75 (2,00)	7,87 (2,21)	9,15 (1,93)	ns	ns	Ns

Valores expresados como: Media (Desvío Estándar), PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido a trastorno de déficit de atención, ESOMAR= European Society for Opinion and Marketing Research, 6 categorías as muy alta (a), alta(b), medio alta (ca), medio (cb), medio bajo (d) y bajo (e), NB= cuestionario de necesidades básicas, tres categorías necesidades básicas insatisfechas (nbi), necesidades básicas satisfechas (nbs) o situación de calle (sc). ns=no significativo. $P \leq 0.05$ corregido por FDR.

Los grupos de consumidores (PBC y PBC+TDAH) no se diferenciaron en las variables de consumo, es decir, en la edad de inicio del consumo, en los años de consumo y el tiempo de abstinencia (Tabla 2).

Tabla 2: Variables de consumo

	PBC (20)	TDAH (20)	p-corregido por FDR
Edad de inicio del consumo	14,80 (2,44)	15,00 (2,13)	n.s
Años de Consumo	4,21 (2,21)	5,05 (2,96)	n.s
Tiempo de abstinencia (semanas)	215,55 (187,19)	133,00 (89,66)	n.s

Valores expresados como: Media (Desvío Estándar). PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido a trastorno de déficit de atención. n.s= no significativo. $P \leq 0.05$ corregido por FDR.

Relación entre las variables demográficas, las pruebas neuropsicológicas, y las escalas de agresión e impulsividad entre los grupos de consumo

La tabla 3 muestra las correlaciones entre las variables demográficas y de consumo entre ambos grupos de consumo (grupo PBC en conjunto con el grupo PBC+TDAH) con las pruebas neuropsicológicas y las escalas de agresión e impulsividad.

Tabla 3: Correlaciones entre las variables de consumo y demográficas, escalas de agresión, impulsividad y las pruebas neuropsicológicas en los grupos PBC y PBC+TDAH

Correlación		r de Spearman	p-correctado por FDR
Años de educación	Vocabulario (WAIS)	0,63	$p < 0,001$
	Símbolo Digito	0,55	$p < 0,001$
Edad Inicio	TMT B	-0,53	$p < 0,001$
Tiempo Abstinencia	WCST perseveraciones	-0,55	$p < 0,001$

Nota: $p < 0.05$ corregido por FDR. El presente análisis de correlación se realizó en grupo conjunto de los grupos consumidores (grupo PBC y PBC+TDAH).

Los años de educación de los participantes correlacionó positivamente con el subtest de Vocabulario (WAIS; $p=0,00$) y Símbolo-Digito ($p=0,00$). La edad de inicio del consumo correlacionó negativamente con TMT-B ($p < 0,001$). El tiempo de abstinencia correlacionó negativamente con la cantidad de errores perseverativos del WCST ($p=0,00$). No se encontraron otras correlaciones significativas. Cabe destacar que no se hallaron correlaciones significativas entre las escalas de agresión e impulsividad, con las variables de consumo.

Comparación de desempeño cognitivo, agresión e impulsividad

Agresión e impulsividad

La tabla 4 muestra los resultados obtenidos de las escalas de agresión e impulsividad en los tres grupos participantes.

Tabla 4: Rendimiento en los Cuestionarios de Impulsividad y Agresión

	PBC (20)	PBC+TDAH (20)	CTR (20)	Modelo	Mann-Whitney p corregido por FDR		
					PBC-TDAH	PBC-CTR	TDAH-CTR
BIS Cognitiva	17,44 (4,18)	18,20 (4,30)	14,25 (3,38)	KW(2,60)=7,45, p=0,023	ns	0.04	0.03
BIS Motora	18,63 (8,61)	21,00 (7,15)	16,44 (7,06)	KW(2,60)=2,11, p=0,346	ns	Ns	ns
BIS No Planeada	20,75 (5,70)	21,93 (5,57)	18,94 (5,84)	KW(2,60)=1,43, p=0,487	ns	Ns	ns
BIS Total	56,81 (15,59)	61,13 (9,66)	49,63 (12,09)	KW(2,60)=6,05, p=0,048	ns	Ns	0.03
Agresión Reactiva	11,38 (5,24)	13,20 (3,99)	7,69 (3,53)	KW(2,60)=12,67, p=0,001	ns	0.03	0.00
Agresión Proactiva	10,44 (6,42)	11,80 (3,97)	3,19 (3,02)	KW(2,60)=22,44, p=0,000	ns	0.00	0.00
Agresión Total	21,75 (11,22)	24,93 (6,83)	10,88 (5,77)	KW(2,60)=21,59, p=0,000	ns	0.00	0.00

Valores expresados como: Media (Desvío Estándar). ns=no significativo; PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; PBC+TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido con el Trastorno de Déficit de Atención; CTR= Grupo Control; BIS= Escala de impulsividad de Barrat.

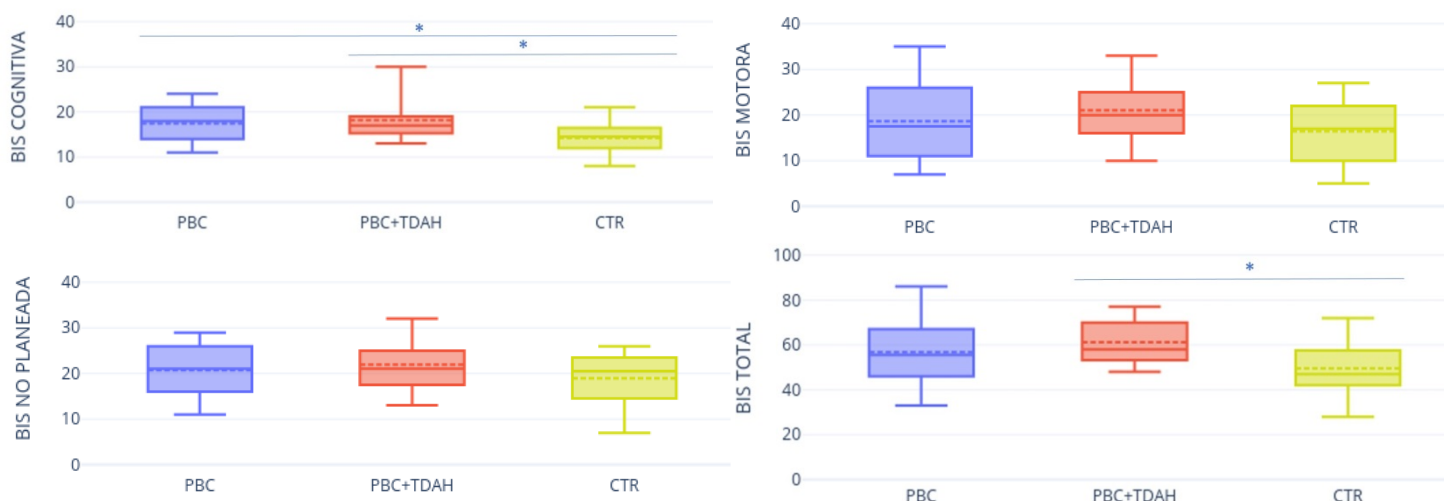


Figura 2: Diferencia entre grupos en la Escala de Impulsividad

Diagramas de caja de los puntajes brutos del BIS en sus diferentes dimensiones. Las diferencias significativas ($p < 0.05$) se encuentran ilustradas con *; En azul, PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; En rojo, PBC+TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido con el Trastorno de Déficit de Atención; En Amarillo, CTR= Grupo Control; BIS= Escala de impulsividad de Barrat.

En relación a la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11), ambos grupos de consumo exhibieron diferencias significativas en comparación al grupo control en la dimensión Cognitiva (PBC $p = 0,040$; TDAH $p = 0,03$). Por otro lado, en la escala completa de Impulsividad de Barrat (BIS-11) únicamente el grupo TDAH se diferenció del grupo control ($p = 0,03$), evidenciando mayores niveles de impulsividad, aunque

no se presentó una diferencia significativa con el grupo PBC. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las dimensiones motora y no planeada de la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11, ver Tabla 4 y Figura 2).

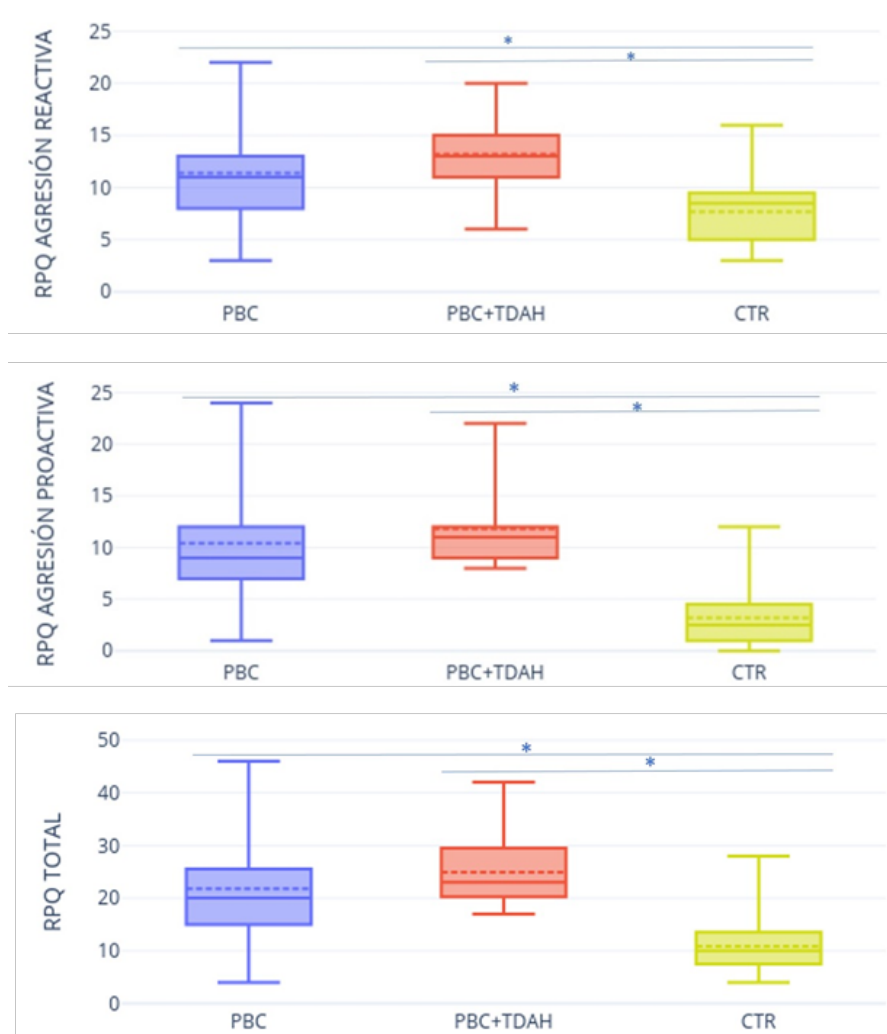


Figura 3: Diferencia entre grupos en el cuestionario de Agresión Reactiva y Proactiva (RPQ)

Diagramas de caja de los puntajes brutos del RPQ en sus diferentes dimensiones. Las diferencias significativas ($p < 0.05$) se encuentran ilustradas con *; En Azul PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; En rojo PBC+TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido con el Trastorno de Déficit de Atención; En Amarillo CTR= Grupo Control; RPQ= Cuestionario de Agresión Reactiva y Proactiva.

En relación a la escala de agresión (RPQ), ambos grupos de consumo exhibieron diferencias significativas en comparación al grupo control tanto en la subescala de agresión reactiva (PBC $p = 0,030$; PBC+TDAH $p = 0,00$) y proactiva

(PBC $p = 0,00$; PBC+TDAH $p = 0,00$). Asimismo, en la escala completa de agresión ambos grupos de consumo exhibieron diferencias significativas en comparación al grupo control (PBC $p = 0,00$; PBC+TDAH $p = 0,00$), evidenciando mayores niveles de agresividad (ver Tabla 4 y Figura 3).

Desempeño Cognitivo

La tabla 5 muestra los resultados obtenidos en las tareas neuropsicológicas administradas. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de consumo en ninguna de las tareas neuropsicológicas evaluadas (Tabla 5). Cabe destacar que en todas las pruebas evaluadas los grupos de ex consumidores mostraron un desempeño descendido relativo al grupo control. Se continuará la descripción de los resultados por dominio cognitivo (inteligencia, atención y funciones ejecutivas).

Tabla 5: Rendimiento en las tareas neuropsicológicas

	PBC (20)	PBC+TDAH (20)	CTR (20)	Modelo	Mann-Whitney p-FDR corrected		
					PBC-TDAH	PBC-CTR	TDAH-CTR
Matices (WAIS III)	5,35 (1,95)	5,65 (2,56)	9,40 (2,33)	KW(2,60)=23,95, $p=0,000$	n.s.	0.00	0.00
Vocabulario (WAIS III)	5,50 (1,67)	6,00 (2,00)	7,35 (2,06)	KW(2,60)=8,13, $p=0,015$	n.s.	0.03	n.s.
Dígitos Adelante	4,55 (1,05)	4,60 (0,75)	5,45 (1,39)	KW(2,60)=7,88, $p=0,014$	n.s.	0.03	0.03
TMT A (segundos)	41,85 (11,47)	45,30 (14,11)	31,45 (10,49)	KW(2,60)=13,25, $p=0,001$	n.s.	0.00	0.00
Símbolo-Dígito	37,75 (14,03)	30,60 (13,32)	48,60 (7,74)	KW(2,60)=18,62, $p=0,001$	n.s.	0.00	0.00
Dígitos Inversos	3,35 (0,81)	3,45 (0,60)	3,75 (0,97)	KW(2,60)=1,91, $p=0,323$	n.s.	n.s.	n.s.
TMT B (segundos)	121,45 (62,06)	124,89 (58,33)	75,75 (21,80)	KW(2,60)=11,97, $p=0,00$	n.s.	0.00	0.00
Fluencia Fonológica	9,55 (3,33)	11,20 (4,21)	13,25 (4,89)	KW(2,60)=5,85, $p=0,052$	n.s.	n.s.	n.s.
Hayling Test	11,65 (8,41)	15,10 (9,00)	4,20 (4,76)	KW(2,60)=18,41, $p=0,001$	n.s.	0.00	0.00
WCST – Categorías	3,65 (1,90)	3,90 (1,74)	5,35 (1,04)	KW(2,60)=10,18, $p=0,004$	n.s.	0.01	0.01
WCST – Perseveraciones	3,65 (2,89)	3,90 (3,23)	1,45 (1,67)	KW(2,60)=9,79, $p=0,006$	n.s.	0.01	0.01
ONL (WAIS III)	4,00 (2,27)	5,40 (2,28)	7,85 (2,87)	KW(2,60)=17,79, $p=0,000$	n.s.	0.01	0.01
IFS	18,79 (3,24)	17,70 (2,86)	23,73 (2,99)	KW(2,60)=16,18, $p=0,000$	n.s.	0.00	0.00

Valores expresados como: Media (Desvío Estándar). ns=no significativo; PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido a trastorno de déficit de atención; CTR= Grupo Control; TMT A= Trail Making A; TMT B= Trail Making B; ONL= Ordenamiento de números y letras WAIS III; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; IFS: INECO Frontal Screening.

Se encontraron diferencias significativas en la inteligencia fluida (medida con el subtest Matrices WAIS III) entre ambos grupos de ex consumidores con el grupo control ($p < 0.000$). Asimismo, en la inteligencia cristalizada (medida con el subtest Vocabulario WAIS III) se encontraron diferencias significativas entre el grupo de ex consumidores de PBC con el grupo control ($p = 0.003$) (ver Tabla 5, Figura 4).

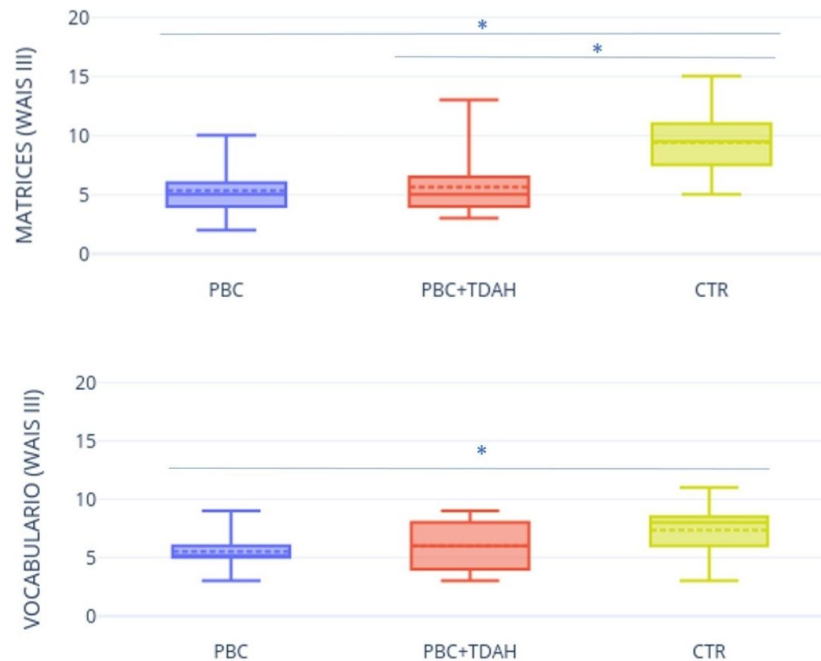


Figura 4: Rendimiento en Subtest Matrices y Vocabulario (WAIS III)

Diagramas de caja de los puntajes escalares del subtest Matrices y Vocabulario (WAIS III). Las diferencias significativas ($p < 0.05$) se encuentran ilustradas con *; En azul PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; En rojo PBC+TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido con el Trastorno de Déficit de Atención; En amarillo CTR= Grupo Control.

En las tareas atencionales, tanto el grupo PBC como el grupo TDAH exhibieron inferiores resultados que el grupo control en las tres tareas evaluadas. Se observó una menor amplitud atencional en ambos grupos de ex consumidores en comparación al grupo control (Dígitos Adelante) (PBC $p = 0,010$; PBC+TDAH $p = 0,020$). Asimismo, ambos grupos de ex consumidores exhibieron diferencias significativas con respecto al grupo control, en tareas de velocidad de procesamiento (TMT A; PBC $p = 0,004$; PBC+TDAH $p < 0,000$ y Símbolo-Digito; PBC $p = 0,003$; PBC+TDAH $p < 0,0100$), demostrando así un mayor enlentecimiento de la velocidad de procesamiento y alternancia atencional (TMT B; PBC $p = 0,004$; PBC+TDAH $p = 0,001$) (ver Tabla 5, Figura 5).

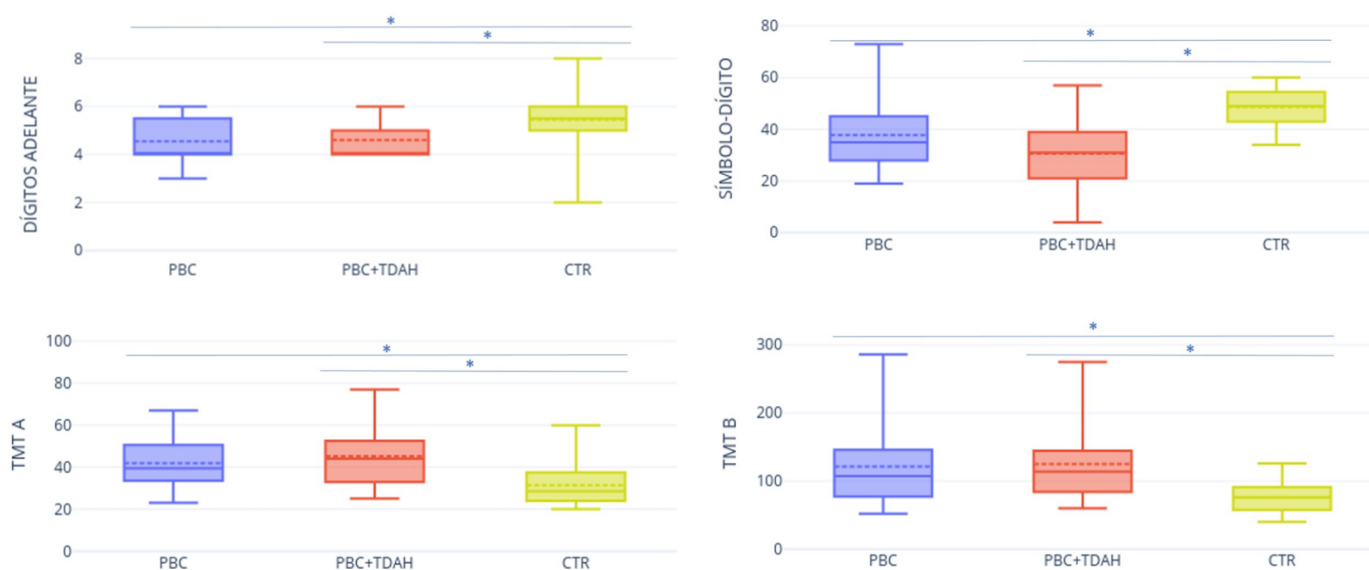


Figura 5: Rendimiento en el Dominio Atencional

Diagramas de caja de los puntajes brutos de Dígitos Adelante, Símbolo Dígito y TMT A y B). Las diferencias significativas ($p < 0.05$) se encuentran ilustradas con *; En azul PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; En Rojo PBC+TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido con el Trastorno de Déficit de Atención; En Amarillo CTR= Grupo Control; TMT A= Trail Making Test versión A; TMT B= Trail Making Test versión B.

En las tareas relacionadas con las funciones ejecutivas, ambos grupos de ex consumidores exhibieron resultados inferiores en comparación al grupo control. Así, en la tarea de screening ejecutivo (IFS), ambos grupos de ex consumidores exhibieron valores más bajos que el grupo control (PBC $p < 0,000$; PBC+TDAH $p = 0,004$). Asimismo, ambos grupos de ex consumidores presentaron significativamente rendimientos descendidos en tareas de control inhibitorio (Hayling test) (PBC $p = 0,002$; PBC+TDAH $p < 0,001$), memoria de trabajo (Ordenamiento de números y letras) (PBC $p < 0,000$; PBC+TDAH $p = 0,010$) y flexibilidad cognitiva (WCST - categorías) (PBC $p = 0,003$; PBC+TDAH $p = 0,010$) en comparación al grupo control. En esta última tarea, ambos grupos de ex consumidores presentaron significativamente mayor cantidad de perseveraciones durante la ejecución de la tarea en comparación al grupo control (PBC $p = 0,010$; PBC+TDAH $p = 0,010$). No se observaron diferencias entre grupos en las tareas de Dígitos Inversos y Fluencia Fonológica (ver Tabla 5, Figura 6).

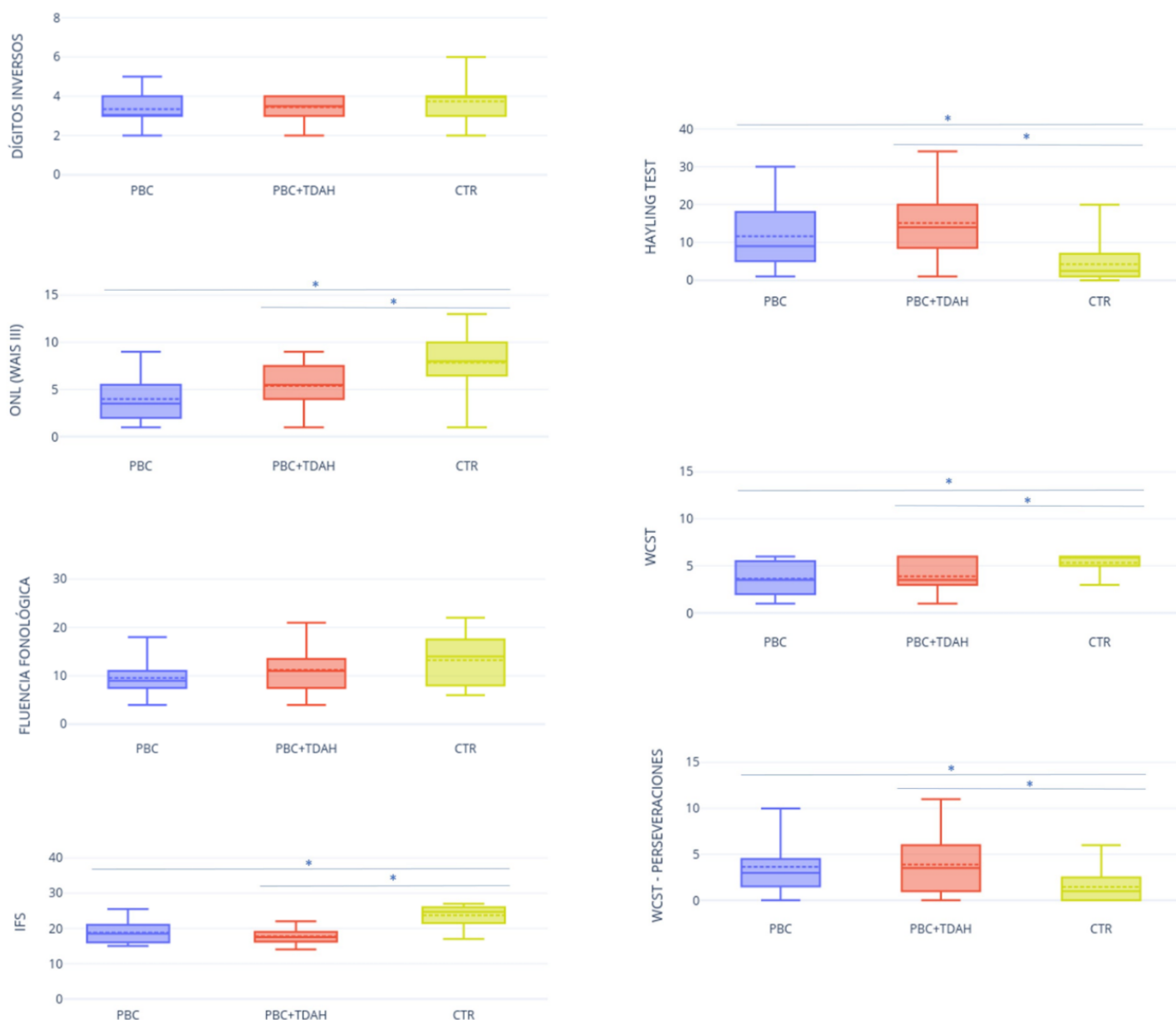


Figura 6: Rendimiento en el Dominio de Funciones Ejecutivas

Diagramas de caja de los puntajes brutos WCST, Hayling Test, ONL (WAIS III), Fluencia Fonológica y IFS. Las diferencias significativas ($p < 0.05$) se encuentran ilustradas con *; En azul PBC= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína; En rojo PBC+TDAH= Ex consumidores de Pasta Base de Cocaína comórbido con el Trastorno de Déficit de Atención; En Amarillo CTR= Grupo Control; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; ONL= Ordenamiento de números y letras; IFS= INECO Frontal Screening.

Relación entre funcionamiento cognitivo, agresión e impulsividad

Se analizaron las correlaciones entre impulsividad y agresión con el desempeño cognitivo combinando el grupo CTR junto con PBC+TDAH y CTR junto con PBC como se describe en materiales y métodos/ como se ha reportado anteriormente. La tabla 5 muestra las correlaciones entre las escalas de agresión e impulsividad y las pruebas neuropsicológicas para el grupo conjunto de PBC+TDAH y CTR (ver Tabla 6 y Figura 7).

En el grupo PBC con el grupo control no se encontraron correlaciones significativas. Asimismo, no se observaron correlaciones significativas entre las pruebas neuropsicológicas y la escala de impulsividad de Barrat (BIS) en ninguno de los grupos.

Tabla 6: Correlaciones entre escalas de agresión, impulsividad y pruebas neuropsicológicas entre el grupo PBC+TDAH y CTR

	Correlación	r de Spearman	p- corregido por FDR
Agresión Reactiva	Símbolo Dígito	-0,60	0,013
Agresión Proactiva	Hayling	0,55	0,045
	Símbolo Dígito	-0,60	0,011
RPQ Total	Símbolo Dígito	-0,64	0,004

Nota: RPQ Total = Cuestionario de Agresión Reactiva y Proactiva. $p < 0.05$ corregido por FDR.

En el grupo PBC+TDAH y el grupo control se encontraron las siguientes correlaciones significativas (Figura 7). La sub-escala de Agresión Reactiva correlacionó negativamente con Símbolo-Dígito ($p= 0,013$). No se observaron correlaciones significativas con las otras pruebas neuropsicológicas administradas con la escala de agresión reactiva. La sub-escala Agresión Proactiva correlacionó positivamente con el Hayling test ($p=0,045$) y negativamente con Símbolo-Dígito ($p= 0,011$). No se observaron correlaciones significativas con las otras pruebas neuropsicológicas administradas con la escala de agresión proactiva. La escala completa de Agresión (RPQ) correlacionó negativamente con Símbolo-Dígito

($p=0,004$). No se observaron correlaciones significativas con las otras pruebas neuropsicológicas administradas con la escala completa de agresión (RPQ).

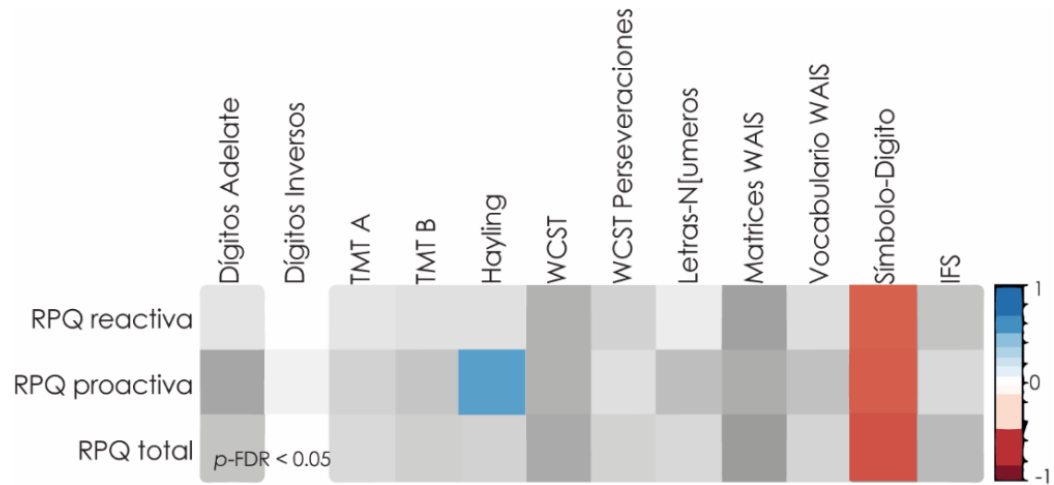


Figura 7: Correlaciones entre la escala de agresión y las pruebas neuropsicológicas entre el grupo PBC+TDAH y CTR

$p \leq 0.05$ corregido por FDR. RPQ= Cuestionario de Agresión Reactiva y Proactiva; TMT A= Trail Making Test versión A; TMT B= Trail Making Test versión B; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; IFS= INECO Frontal Screening.

Discusión

En el presente trabajo de tesis de maestría, se evaluaron 40 adolescentes ex-consumidores de PBC (20 de ellos en comorbilidad con TDAH) en comparación a 20 adolescentes control, con el fin de describir el impacto de consumo de PBC en comorbilidad con TDAH en el rendimiento cognitivo y comportamental. Los resultados fueron que el grupo PBC+TDAH presentó un rendimiento descendido en el dominio atencional y funciones ejecutivas en comparación al grupo control acompañados de altos índices de impulsividad y agresión. Dichas diferencias no se observaron entre los grupos de consumo, aunque se logra observar cierta tendencia hacia una mayor acentuación de los déficits comportamentales (impulsividad). Estos resultados podrían proveer información clínicamente relevante sobre las funciones cognitivas (atención y funciones ejecutivas) y comportamentales (impulsividad y agresión) en ex consumidores de PBC en comorbilidad con el diagnóstico de TDAH, que contribuyan en la comprensión y optimización de las intervenciones terapéuticas actuales.

En concordancia con estudios previos sobre el perfil cognitivo en ex consumidores de PBC (de la Fuente et al., 2021; Vergara-Moragues et al., 2020), el presente trabajo muestra un funcionamiento ejecutivo y atencional disminuido en ex consumidores de PBC en comparación con los controles sanos, tanto en comorbilidad con TDAH como sin dicha comorbilidad. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de consumo de PBC con / sin TDAH, es decir el perfil cognitivo no se diferenció entre ambos grupos de consumo. Los resultados de otras investigaciones al respecto son contradictorios. Mientras algunos estudios muestran que el perfil neuropsicológico se encuentra más agravado en consumidores de cocaína en comorbilidad con TDAH, en comparación con consumidores sin dicha comorbilidad (Cunha et al., 2013; Vonmoos et al., 2013). Otros estudios, coinciden con los resultados de la presente tesis, en donde existe una similitud en los perfiles neuropsicológicos en pacientes con TDAH en comorbilidad con el consumo de sustancias. En dicho estudio, explican que dicha similitud en los perfiles cognitivos se podría deber a la gran superposición entre la disfunción ejecutiva relacionada tanto con el TDAH en si mismo, como la disfunción ejecutiva relacionada con el uso de sustancias (cocaína) (Vergara-Moragues et al., 2011). Asimismo, las diferencias de resultados entre las investigaciones, podrían deberse a ciertas características de la población evaluadas. Algunas investigaciones han realizado las evaluaciones

neuropsicológicas en población adulta (Media= 30 años), y el presente trabajo se ha realizado en adolescentes en donde las funciones cognitivas, principalmente las ejecutivas continúan en desarrollo. De esta manera, ya que ambos grupos de consumo se diferenciaron significativamente del grupo control pero no entre sí, y dado nuestros resultados previos en que la edad y edad de inicio fueron las variables más relevantes para explicar el desempeño (de la Fuente et al., 2021) podríamos interpretar que el factor que explique el funcionamiento de la atención y las funciones ejecutivas en el consumo de PBC, sería el desarrollo, siendo este el factor más preponderante que la patología de base (Tervo-Clemmens et al., 2018). Asimismo, en los presentes resultados se observaron correlaciones con pruebas neuropsicológicas en los grupos de consumo, en relación a las variables de consumo. Cabe destacar, que si bien en la presente tesis de maestría, no observamos diferencias significativas entre los grupos de consumo, no podemos descartar que en comorbilidad pudiera haber un perfil más agravado que nuestra metodología no nos haya permitido observar. Futuros estudios longitudinales en muestras más grandes deberán corroborar si el diagnóstico de TDAH se configura como un factor de riesgo para el consumo de PBC en la adolescencia.

En relación a la variable comportamental de agresión, en el presente trabajo se encontró que ambos grupos de consumo presentaron diferencias con el grupo control, exhibiendo mayores índices de agresión. Dicho perfil se caracteriza por ser heterogéneo, ya que ambos grupos presentaron niveles altos en los dos tipos de agresión (proactiva y reactiva). Altos índices de agresión en el consumo de sustancias se caracterizan a como índice clínico relevante para los tratamientos, ya que estudios longitudinales asocian a la agresión con baja adherencia al tratamiento (Patkar et al., 2004). Asimismo, estudios previos han determinado a la agresión como un factor predisponente para el inicio temprano del consumo de sustancias (Fite et al., 2008; Mathias et al., 2015). Observamos también que los ex consumidores de PBC en comorbilidad con TDAH se diferencian del grupo control en la escala completa (BIS-11), no así con el grupo de consumo sin comorbilidad. De esta manera, el grupo de consumidores de PBC en comorbilidad de TDAH podrían considerarse como un grupo de mayor riesgo durante el tratamiento, ya que, estudios previos han resaltado que mayores índices de impulsividad en consumidores de cocaína se relacionan con una pobre adherencia al tratamiento y mayor cantidad de recaídas (Moeller et al., 2001;

Patkar et al., 2004). Por otro lado, ambos grupos de consumo se diferenciaron del grupo control, presentando mayores índices de impulsividad en la subescala de impulsividad cognitiva. Dichos resultados van en línea con estudios previos (Crunelle, Veltman, Van Emmerik-van Oortmerssen, Booij, & Van den Brink, 2013; Miguel et al., 2016).

Además, en el presente estudio hallamos correlaciones significativas entre la escala de agresión y las tareas de funciones ejecutivas, principalmente con el control inhibitorio y velocidad de procesamiento, replicando resultados de estudios anteriores. (Hecht & Latzman, 2018; Thomson & Centifanti, 2018). Asimismo, si bien no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos de consumo se puede observar una tendencia hacia mayores índices de impulsividad en PBC+TDAH.

El tiempo de abstinencia se relacionó con menor cantidad de errores perseverativos en una prueba de flexibilidad cognitiva (WCST), es decir que a mayor tiempo de abstinencia los participantes cometían menor cantidad de errores de tipo perseverativos. Dicho resultado va en línea con la atenuación de ciertos déficits cognitivos asociados al consumo de sustancias luego de periodos de abstinencia (Inozemtseva et al., 2016; Potvin et al., 2014). Cabe destacar, que las investigaciones previas asocian dicha atenuación no solo a la abstinencia de la sustancia sino como resultado de los tratamientos recibidos durante dicho periodo, aunque sin lograr alcanzar los niveles de los grupos control (Inozemtseva et al., 2016; McKowen et al., 2018).

Consideramos que los resultados de la presente tesis de maestría contienen importancia clínica, ya que, el conocer el perfil cognitivo del PBC en comorbilidad con TDAH proporciona un punto de partida para formas de tratamiento más personalizadas. Los déficits en funciones ejecutivas y atencional se relacionan con una baja eficacia de los tratamientos, debido a que se asocian a ciertas dificultades en la asimilación y comprensión estrategias terapéuticas y en generar nuevos comportamientos a largo plazo, que no presentan una recompensa inmediata (R. Lee et al., 2019; A. J. Verdejo-García et al., 2005). Asimismo, se ha sugerido que las variables de impulsividad, flexibilidad cognitiva y de control inhibitorio se pueden utilizar como una medida del progreso de tratamiento (Inozemtseva et al., 2016; R. Lee et al., 2019).

Es importante tener en cuenta que el presente trabajo de tesis de maestría presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados obtenidos. En primer lugar, el tamaño de la muestra, ya que es relativamente pequeño, limitando el poder estadístico para encontrar diferencias significativas en los perfiles de consumo de PBC entre los grupos con / sin TDAH, sin embargo, el mismo permitió observar las diferencias significativas que surgieron de la comparativa con el grupo control. Aun así, es importante considerar que el tamaño de la muestra en presente trabajo es comparable con investigaciones previas (Bolla et al., 2004; McHugh et al., 2013; Volkow et al., 2000). En segundo lugar, si bien nuestros grupos se encuentran emparejados por el género, la mayoría de los sujetos participantes en la presente tesis fueron hombres, aunque dicha limitación se relaciona con lo reportado previamente en donde la mayor parte de los consumidores de estimulantes son hombres (Ángeles et al., 2013). Dicha limitación también es reportada por otras investigaciones de la sobre adicción a estimulantes (Adinoff et al., 2015).

Los resultados obtenidos en la presente tesis de maestría permiten sugerir que el uso de PBC se asocia a alteraciones en las funciones ejecutivas y atención que no difieren significativamente tanto en sujetos con comorbilidad con TDAH como sin dicha comorbilidad. Además, el grupo PBC+TDAH exhibió niveles más altos de impulsividad y agresión que el grupo control, sin diferenciarse significativamente del grupo PBC. Así, investigaciones futuras deberían de realizarse reclutando una muestra más grande de participantes y de forma prospectiva y/o longitudinal para poder determinar factores predisponentes al consumo de PBC en la adolescencia.

Conclusión

Respecto de la descripción del impacto del consumo de PBC en comorbilidad con TDAH, los resultados del presente trabajo de tesis de maestría contribuyen a una mejor comprensión de los efectos del consumo de PBC en la cognición, la agresión e impulsividad, buscando así aumentar la eficacia de las estrategias de tratamiento. Si bien no se observó un perfil de déficits cognitivos más acentuados en el grupo de consumo en comorbilidad con TDAH en comparación al grupo PBC sin dicha comorbilidad, ambos grupos presentaron una menor amplitud atencional,

enlentecimiento de la velocidad de procesamiento, déficits en el control inhibitorio, déficits flexibilidad cognitiva, y déficits memoria de trabajo, en comparación al grupo control. Dichos déficits podrían impactar negativamente en la adherencia al tratamiento (Domínguez-Salas et al., 2016). Asimismo, el grupo PBC+TDAH se caracterizó por presentar mayores índices de impulsividad que el grupo control, no fue así para el grupo sin dicha comorbilidad. De esta manera, el grupo PBC+TDAH presentaría mayor riesgo de recaídas y de sostenimiento del consumo de sustancias (Moeller et al., 2001; Patkar et al., 2004). Ambos grupos de consumo presentaron altos índices de agresividad en comparación al grupo control, lo que también en la literatura se ha asociado a una baja adherencia al tratamiento (Patkar et al., 2004). De esta manera, la evaluación y la rehabilitación neuropsicológica podrían formar parte de los programas tratamiento en adicciones al PBC contribuyendo a un mayor conocimiento sobre las debilidades cognitivas y comportamentales del usuario, buscando sostener la adherencia al tratamiento, teniendo en cuenta el perfil de debilidades característico del consumo de PBC (Capella et al., 2015; Domínguez-Salas et al., 2016; García Fernández et al., 2011). Los presentes resultados deberán ser a futuro confirmados por estudios longitudinales en muestras más grandes, que además incluyan otras variables contextuales relevantes.

Anexo 1

Tabla 7: Tabla de demografía extraída de (de la Fuente et al., 2019)

Table 1. Demography							
	CTR (N = 25)	SCD (N = 25)	CCD (N = 22)	Statistics			
Gender (M:F)	22:3	23:2	21:1	$\chi^2 = 0.88, p = 0.64$			
Handedness (R:L)	25:0	24:1	22:0	$\chi^2 = 1.91, p = 0.385$			
ESOMAR ^a (a:b:ca:cb:die)	0:0:1:1:15:7	0:1:1:3:9:6	0:1:5:4:6:1	$\chi^2 = 15.46, p = 0.051$			
BN ^b (UBN: SBN:Street)	13:11:0	11:5:1	5:13:0	$\chi^2 = 8.45, p = 0.076$			
				Model			
					Post hoc comparison (Tukey's HSD)		
					CTR vs. SCD	CTR vs. CCD	SCD vs. CCD
Age ^c	19.60 (2.62)	20.04 (2.28)	20.64 (2.96)	$F(2) = 0.913, p = 0.406$	n.s.	n.s.	n.s.
Education ^c	9.47 (1.94)	8.76 (1.83)	9.45 (1.56)	$F(2) = 2.027, p = 0.139$	n.s.	n.s.	n.s.
Body mass index ^c	23.26 (5.79)	22.81 (2.28)	24.57 (3.47)	$F(2) = 1.146, p = 0.324$	n.s.	n.s.	n.s.
ACE ^c	3.52 (2.35)	5.6 (2.28)	6.18 (2.22)	$F(2) = 10.440, p < 0.001$	0.003	0.000	0.619

ACE adverse childhood experiences questionnaire, CTR control, SCD smoked cocaine dependent, CCD dlorhidrate cocaine dependent
^aEuropean Society for Opinion and Marketing Research (ESOMAR) 6 categories as very high (a), high (b), middle high (ca), middle (cb), middle low (d), and low (e)
^bThree categories as unsatisfied basic needs (UBN), satisfied basic needs (SBN), or living in the street
^cValues are expressed as mean (standard deviation)

Anexo 2

Tabla 8: Tabla de Demografía extraída de (de la Fuente et al., 2021)

Table 1

Demography: * Values are expressed as mean (standard deviation). † The European Society for Opinion and Marketing Research (ESOMAR) for socio-economical capacity categories are very-high (a), high (b), middle-high (ca), middle (cb), middle-low (d) and low (e). †† unsatisfied basic needs (UBN), satisfied basic needs (SBN) or living in the street. CTR: Control; SCD: Smoked cocaine dependent; ICD: cocaine hydrochloride dependent.

	SCD (N = 25)	ICD (N = 22)	CTR (N = 25)	Statistics	
Gender (M:F)	23:2	21:1	22:3	$\chi^2 = .880, p = .640$	
Handedness (R:L)	24:1	22:0	25:0	$\chi^2 = 1.91, p = .385$	
ESOMAR [†] (a:b:ca:cb:d:e)	0:1:1:3:9:6	0:1:5:4:6:1	0:0:1:1:15:7	$\chi^2 = 15.46, p = .051$	
BN ^{††} (UBN: SBN: Street)	11:5:1	5:13:0	13:11:0	$\chi^2 = 8.45, p = .076$	
			Model	Post-hoc comparison (Tukey's HSD)	
				CTR vs SCD CTR vs ICD SCD vs ICD	
Age*	20.04 (2.28)	20.64 (2.96)	19.60 (2.62)	F(2) = .913, p = .406	n.s. n.s. n.s.
Education*	8.76 (1.83)	9.45 (1.56)	9.47 (1.94)	F(2) = 2.027, p = .139	n.s. n.s. n.s.
ACE*	5.6 (2.28)	6.18 (2.22)	3.52 (2.35)	F(2) = 1.440, p < .001	.003 .001 n.s.

Anexo 3

Tabla 9: Tabla de Rendimiento Cognitivo extraída de (de la Fuente et al., 2021)

		SCD (25)	ICD (22)	CTR (25)	Model	Mann-Whitney p-FDR corrected			
						SCD vs CTR	ICD vs CTR	SCD vs ICD	
FI	Matrix Reasoning (WAIS III)	6.24 (2.59, 25)	6.50 (2.62, 22)	9.60 (2.57, 25)	KW(2,72)=19.066, p < .001	< .001	< .001	n.s	
	Digits forward	4.72 (1.02, 25)	5.45 (.80, 22)	5.52 (1.12, 25)	KW(2,72)=8.796, p = .012	.010	n.s	.011	
	Corsi block-tapping test	5.21 (.66, 24)	5.55 (.96, 22)	6.16 (1.18, 25)	KW(2,71)=1.751, p = .005	<.001	.050	n.s	
	TMT A (seconds)	39.64 (1.50, 25)	31.41 (9.60, 22)	33.08 (11.92, 25)	KW(2,72)=9.416, p = .009	.013	n.s	.006	
A	Symbol-Digit	4.32 (12.45, 25)	41.91 (7.90, 22)	48.56 (8.31, 25)	KW(2,72)=1.495, p = .005	.002	.021	n.s	
	Digits backwards	3.48 (.77, 25)	3.77 (.69, 22)	3.92 (.95, 25)	KW(2,72)=8.796, p = .012	n.s	n.s	n.s	
	Backwards Corsi block tapping	4.54 (1.14, 24)	4.45 (1.01, 22)	5.08 (1.41, 25)	KW(2,71)=2.969, p = .227	n.s	n.s	n.s	
	TMT B (seconds)	11.20 (5.08, 25)	103.23 (72.92, 22)	77.08 (26.29, 25)	KW(2,72)=9.098, p = .011	.003	n.s	n.s	
	Phonological Fluency	1.36 (3.34, 25)	14.73 (4.03, 22)	13.04 (4.68, 25)	KW(2,72)=12.224, p = .002	.033	n.s	<.001	
	Hayling Test	12.12 (8.60, 25)	9.55 (7.73, 22)	4.68 (6.03, 25)	KW(2,72)=12.033, p = .002	.001	.026	n.s	
	WCST – categories	4.00 (1.96, 25)	3.91 (1.57, 22)	5.04 (1.31, 25)	KW(2,72)=6.076, p = .048	.049	.024	n.s	
	WCST – errors	7.08 (5.46, 25)	9.64 (4.10, 22)	5.36 (4.25, 25)	KW(2,72)=10.610, p = .005	n.s	<.001	.041	
	WCST – perseverations	3.49 (3.49, 25)	3.95 (2.66, 22)	1.76 (2.33, 25)	KW(2,72)=9.353, p = .009	n.s	.002	n.s	
	LNST (WAIS III)	4.80 (2.74, 25)	6.45 (2.72, 22)	7.88 (2.86, 25)	KW(2,72)=13.615, p = .001	< .001	n.s	n.s	
	Similarities (WAIS III)	5.76 (2.07, 25)	6.55 (1.65, 22)	7.52 (2.10, 25)	KW(2,72)=11.193, p = .004	<.001	n.s	n.s	
	EF	IFS	18.54 (3.23, 13)	19.67 (5.78, 15)	23.48 (2.75, 25)	KW(2,53)=18.036, p < .001	< .001	.008	n.s
		Immediate (RAVLT)	43.44 (8.97, 25)	46.82 (7.50, 22)	51.04 (6.79, 25)	KW(2,72)=1.677, p = .005	<.001	n.s	n.s
		Delayed (RAVLT)	1.36 (2.78, 25)	9.55 (3.25, 22)	12.28 (1.74, 25)	KW(2,72)=11.215, p = .004	.013	.002	n.s
Recognition (RAVLT)		12.60 (1.85, 25)	13.32 (1.36, 22)	13.68 (1.38, 25)	KW(2,72)=5.077, p = .079	n.s	n.s	n.s	
Immediate (CFR)		3.68 (2.81, 25)	31.84 (1.66, 22)	32.08 (2.84, 25)	KW(2,72)=4.244, p = .120	n.s	n.s	n.s	
M	Delayed (CFR)	19.14 (6.29, 25)	2.00 (4.46, 22)	22.38 (5.83, 25)	KW(2,72)=3.744, p = .154	n.s	n.s	n.s	
	Semantic Fluency	17.68 (5.25, 25)	2.00 (4.46, 22)	18.84 (3.36, 25)	KW(2,72)=3.046, p = .218	n.s	n.s	n.s	
L	Vocabulary (WAIS III)	5.96 (1.79, 25)	7.27 (1.35, 22)	7.40 (2.24, 25)	KW(2,72)=9.457, p = .009	.004	n.s	.021	
	Mini SEA	22.00 (4.29, 25)	22.10 (4.26, 22)	22.64 (3.54, 25)	KW(2,72)=.680, p = .712	n.s	n.s	n.s	
	RMET	1.00 (2.25, 25)	1.00 (2.25, 22)	11.12 (1.83, 25)	KW(2,72)=4.564, p = .102	n.s	n.s	n.s	
	RMVT	12.40 (2.55, 25)	13.86 (1.67, 22)	14.04 (2.42, 24)	KW(2,71)=7.368, p = .025	.018	n.s	.021	
SC	TASIT	8.17 (1.55, 24)	8.73 (.94, 22)	8.71 (.95, 24)	KW(2,70)=1.917, p = .383	n.s	n.s	n.s	

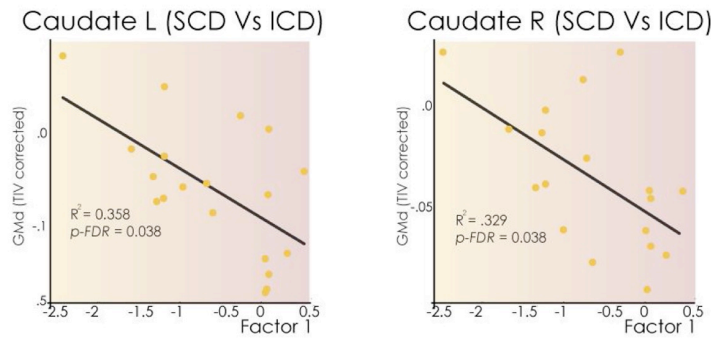
Nota: Los valores se expresan como media (desviación estándar. N). DCF = dependiente de cocaína fumada; DCE = dependiente de clorhidrato de cocaína; CTR = Controles; FI = Inteligencia fluida; A = Atención; EF = Funciones ejecutivas; M = memoria; L = Lenguaje; Cognición Social SC; TMT A = Trazado A; TMT B = Trazado B; WCST = Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin; LNST = Prueba de secuenciación de letras y números; IFS= INECO Frontal Screening RAVLT= Prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey; RCF = Figura compleja de Rey; RMET = Prueba de lectura de la mente en los ojos; RMVT = Prueba de lectura de la mente en la voz; TASIT = Prueba de conciencia de la inferencia social

Anexo 4

Figura 8: extraída de (de la Fuente et al., 2021)

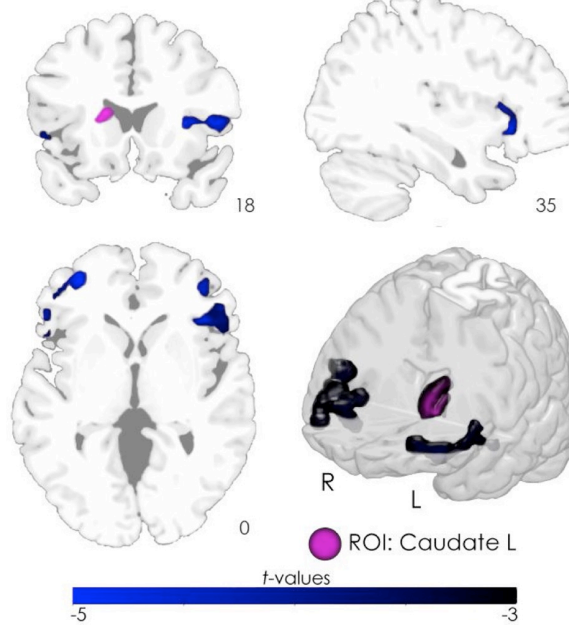
Factor 1:
Structural and functional associations in SCD

A. Gray matter density of caudate

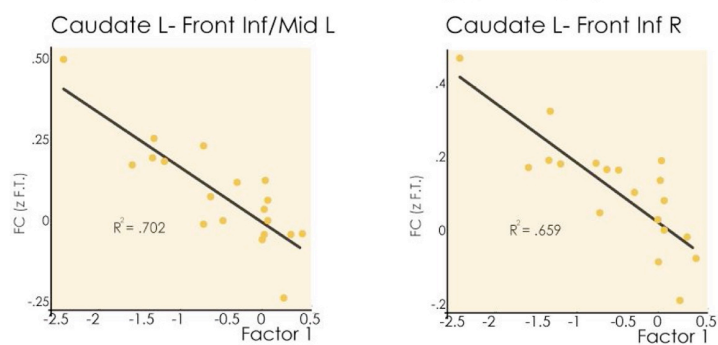


B. Functional connectivity

Caudate L (SCD Vs ICD)



FC of caudate L (SCD Vs ICD)



Bibliografía

- Abin-Carriquiry, J. A., Martínez-Busi, M., Galvalisi, M., Minteguiaga, M., Prieto, J. P., & Scorza, M. C. (2018). Identification and Quantification of Cocaine and Active Adulterants in Coca-Paste Seized Samples: Useful Scientific Support to Health Care. *Neurotoxicity Research*, *34*(2), 295–304. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9887-1>
- Abusamra, V., Miranda, M. A., & Ferreres, A. (2007). Evaluación de la iniciación e inhibición verbal en español . Adaptación y normas del test de Hayling *, *32*, 19–32.
- Adinoff, B., Gu, H., Merrick, C., McHugh, M., Jeon-Slaughter, H., Lu, H., ... Stein, E. A. (2015). Basal Hippocampal Activity and its Functional Connectivity Predicts Cocaine Relapse. *Biological Psychiatry*, *78*(14), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.027>
- Andreu, J. M., Peña, M. E., & Ramírez, J. M. (2009). Cuestionario de Agresión reactiva y proactiva: instrumento de medida de la agresión en adolescentes. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, *14*(1), 37–49.
- Andreu, J. M., Ramírez, J. M., & Raine, A. (2006). UN MODELO DICOTÓMICO DE LA AGRESIÓN : VALORACIÓN MEDIANTE DOS AUTO-INFORMES (CAMA Y RPQ). *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, *5*, 25–42.
- Ángeles, V., Chu, A., Estrada, D., Giron, M. L., Navarro, R., Ordoñez, C., ... Zavaleta, D. A. (2013). Pasta Básica de Cocaína. Cuatro décadas de historia, actualidad y desafíos. *Oficina de Las Naciones Unidas Contra La Droga y El Delito (UNODC)*.
- Arain, M., & Johal, L. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 449–461.
- Berrettini, W. H., Ph, D., Hill, K. P., Thornton, C. C., Ph, D., Weinstein, S. P., & Ph, D. (2003). Relationship between Platelet Serotonin Uptake Sites and Measures of American Cocaine Abusers. *The American Journal on Addictions*, *12*, 432–448. <https://doi.org/10.1080/10550490390240800>

- Blakemore, S.-J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *47*(3–4), 296–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., Eldreth, D., Contoreggi, C., ... London, E. (2004). Prefrontal Cortical Dysfunction in Abstinent Cocaine Abusers. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(4), 456–464. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.4.456>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression , initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*(4), 263–272.
- Cadet, J. L., & Bisagno, V. (2016). Neuropsychological Consequences of Chronic Drug Use : Relevance to Treatment Approaches. *Frontiers in Psychiatry*, *6*(January), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00189>
- Capella, M. D. M., Benaiges, I., & Adan, A. (2015). Neuropsychological performance in polyconsumer men under treatment. Influence of age of onset of substance use. *Scientific Reports*, *5*(March), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep12038>
- Cass, D. K., Thomases, D. R., Caballero, A., & Tseng, K. Y. (2014). Developmental disruption of medial prefrontal cortical GABAergic function by non-contingent cocaine exposure during early adolescence. *Biol Psychiatry*, *74*(7), 490–501. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.021>. Developmental
- Castaño, G. A. (2000). Cocaínas fumables en Latino América. *Adicciones*, *12*(4), 541–550. <https://doi.org/10.20882/adicciones.664>
- Chen, C. Y., Storr, C. L., & Anthony, J. C. (2009). Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addictive Behaviors*, *34*(3), 319–322. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2008.10.021>
- Colins, O. F. (2016). Assessing Reactive and Proactive Aggression in Detained Adolescents Outside of a Research Context. *Child Psychiatry and Human Development*, *47*(1), 159–172. <https://doi.org/10.1007/s10578-015-0553-z>
- Crick, N. R., & Dodge, K. A. (1996). Social Information-Processing Mechanisms in

- Reactive and Proactive Aggression. *Child Development*, 67(3), 993–1002.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01778.x>
- Crone, E. A., & Steinbeis, N. (2017). Neural Perspectives on Cognitive Control Development during Childhood and Adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(3), 205–215. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.01.003>
- Crunelle, C. L., Veltman, D. J., Van Emmerik-van Oortmerssen, K., Booij, J., & Van den Brink, W. (2013). Impulsivity in adult ADHD patients with and without cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(1–2), 18–24.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.09.006>
- Cunha, P. J., Gonçalves, P. D., Ometto, M., dos Santos, B., Nicastri, S., Busatto, G. F., & de Andrade, A. G. (2013). Executive Cognitive Dysfunction and ADHD in Cocaine Dependence: Searching for a Common Cognitive Endophenotype for Addictive Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 4(October), 1–9.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00126>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*, 69(4), 680–694.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- de la Fuente, A., Schurmann Vignaga, S., Prado, P., Figueras, R., Lizaso, L., Manes, F., ... Torralva, T. (2021). Early onset consumption of coca paste associated with executive-attention vulnerability markers linked to caudate-frontal structural and functional abnormalities. *Drug and Alcohol Dependence*, 227, 108926.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108926>
- de la Fuente, A., Sedeño, L., Vignaga, S. S., Ellmann, C., Sonzogni, S., Belluscio, L., ... Ibañez, A. (2019). Multimodal neurocognitive markers of interoceptive tuning in smoked cocaine. *Neuropsychopharmacology*, (October 2018), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0370-3>
- De Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: A review of underlying processes. *Addiction Biology*, 14(1), 22–31.
<https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x>
- Diamond, A. (2012). Executive Functions. *The Annual Review of Psychology*,

29(146), 13–15. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Dolan, S. L., Bechara, A., & Nathan, P. E. (2008). EXECUTIVE DYSFUNCTION AS A RISK MARKER FOR SUBSTANCE ABUSE : THE ROLE OF IMPULSIVE PERSONALITY TRAITS. *Behav Sci Law*, 26(6), 799–822.

Domínguez-Salas, S., Díaz-Batanero, C., Lozano-Rojas, O. M., & Verdejo-García, A. (2016). Impact of general cognition and executive function deficits on addiction treatment outcomes: Systematic review and discussion of neurocognitive pathways. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 71, 772–801.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.030>

EISohly, M. A., Brenneisen, R., & Jones, A. B. (1991). Coca paste: chemical analysis and smoking experiments. *Journal of Forensic Sciences*, 36(1), 93–103.

Enticott, P. G., Curtis, A., & Ogloff, J. R. P. (2019). Neurobiology of Aggression and Violence. *The Encyclopedia of Child and Adolescent Development*, 1–13.
<https://doi.org/10.1002/9781119171492.wecad362>

Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2011). Neuroscience and Biobehavioral Reviews What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance ? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 377–406.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.008>

Ferrando, R., Bocchino, S., Barrachina, A., Ferro, A. L., & Ventura, R. (2009). Alteraciones de la perfusión cerebral en consumidores activos de pasta base de cocaína *. *Rev Psiquiatr Urug 2009;73(1):51-62 Alteraciones*, 73(1), 51–62.

Fite, P. J., Colder, C. R., Lochman, J. E., & Wells, K. C. (2007). Pathways From Proactive and Reactive Aggression to Substance Use. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21(3), 355–364. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.21.3.355>

Fite, P. J., Colder, C. R., Lochman, J. E., & Wells, K. C. (2008). The relation between childhood proactive and reactive aggression and substance use initiation. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(2), 261–271.
<https://doi.org/10.1007/s10802-007-9175-7>

- Frazer, K. ., Richards, Q., & Keith, D. . (2018). The Long-term Effects of Cocaine Use on Cognitive Functioning: A Systematic Critical Review. *Behavioural Brain Research, 348*, 241–262. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.005>
- Galéra, C., Rossi, G., Meneghetti, X., Choca, F., Salmi, L., & Bouvard, M. (2013). Psychiatric symptoms associated with cocaine paste consumption in children and adolescents: an exploratory study in Montevideo, Uruguay. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría, 51*(4), 263–270. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272013000400005>
- García-Marchena, N., de Guevara-Miranda, D. L., Pedraz, M., Araos, P. F., Rubio, G., Ruiz, J. J., ... de Fonseca, F. R. (2018). Higher impulsivity as a distinctive trait of severe cocaine addiction among individuals treated for cocaine or alcohol use disorders. *Frontiers in Psychiatry, 9*(FEB), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00026>
- García Fernández, G., García Rodríguez, O., & Secades Villa, R. (2011). Neuropsocologia y adicción a drogas. *Papeles Del Psicólogo, 32*(2), 159–165. Retrieved from <http://www.papelesdelpsicologo.es/pdf/1950.pdf>
- Groenman, A. P., Oosterlaan, J., Rommelse, N., Franke, B., Roeyers, H., Oades, R. D., ... Faraone, S. V. (2013). Substance use disorders in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A 4-year follow-up study. *Addiction, 108*(8), 1503–1511. <https://doi.org/10.1111/add.12188>
- Haavik, J. (2010). Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit / hyperactivity disorder. *Expert Reviews, 10*(10), 1569–1580. <https://doi.org/10.1586/ERN.10.149>
- Halperin, J. M., Trampush, J. W., Miller, C. J., Marks, D. J., & Newcorn, H. (2008). Neuropsychological Outcome in Adolescents/Young Adults with Childhood ADHD: Profiles of Persisters, Remitters and Controls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 49*(9), 958–966. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01926.x>.Neuropsychological
- Hecht, L. K., & Latzman, R. D. (2018). Exploring the differential associations between components of executive functioning and reactive and proactive aggression.

- Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(1), 62–74.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1314450>
- Hester, R., Dan I, L., & Murat, Y. (2010). The role of executive control in human drug addiction. *Behavioral Neuroscience of Drug Addiction*, 301–318.
<https://doi.org/10.1007/7854>
- Iacono, W. G., Malone, S. M., & McGue, M. (2008). Behavioral disinhibition and the development of early-onset addiction: Common and specific influences. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4, 325–348.
<https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141157>
- Inozemtseva, O., Pérez-Solís, L., Matute, E., & Juárez, J. (2016). Differential Improvement of Executive Functions During Abstinence in Cocaine-Dependent Patients: A Longitudinal Study. *Substance Use and Misuse*, 51(11), 1428–1440.
<https://doi.org/10.1080/10826084.2016.1178293>
- Investigaciones de Mercado y Opinión Pública. (2000). El Nivel Socio Económico Esomar Manual de Aplicación Santiago, Adimark, 8.
- Jedema, H. P., Song, X., Aizenstein, H. J., Bonner, A. R., Stein, E. A., Yang, Y., & Bradberry, C. W. (2021). Long-Term Cocaine Self-administration Produces Structural Brain Changes That Correlate With Altered Cognition. *Biological Psychiatry*, 89(4), 376–385. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.08.008>
- Jeri, F. R., Sanchez, C., Del Elpozo, T., & Fernandez, M. (1978). The syndrome of coca paste. *Journal of Psychoactive Drugs*, 10(4), 361–370.
<https://doi.org/10.1080/02791072.1978.10471540>
- Jordan, C. J., & Andersen, S. L. (2017). Sensitive periods of substance abuse: Early risk for the transition to dependence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 25, 29–44. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.10.004>
- Koob, G. F. (2013). Negative reinforcement in drug addiction: The darkness within. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 559–563.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.03.011>
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T.

- P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: Implications for Treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71–91. <https://doi.org/10.1111/nyas.13977>
- Krämer, U. M., Kopyciok, R. P. J., Richter, S., Rodriguez-Fornells, A., & Münte, T. F. (2011). The role of executive functions in the control of aggressive behavior. *Frontiers in Psychology*, 2(JUL), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00152>
- Lee, R., Hoppenbrouwers, S., & Franken, I. (2019). A Systematic Meta-Review of Impulsivity and Compulsivity in Addictive Behaviors. *Neuropsychology Review*, 29(1), 14–26. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09402-x>
- Lee, S. ., Humphreys, K. ., Flory, K., Rebecca, L., & Glass, K. (2011). NIH Public Access. *Clin Psychol Rev*, 31(3), 328–341. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.01.006>.Prospective
- Lees, R. A., Hendry BA, K., Broomfield, N., Stott, D., Lerner, A. J., & Quinn, T. J. (2017). Cognitive assessment in stroke: feasibility and test properties using differing approaches to scoring of incomplete items. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(10), 1072–1078. <https://doi.org/10.1002/gps.4568>
- Lezak, M. D., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (fifth edit). New York: Oxford University Press, Inc.
- Liberona, Y., Castillo, O., Engler, V., Villarroel, L., & Rozowski, J. (2011). Nutritional profile of schoolchildren from different socio-economic levels in Santiago, Chile. *Public Health Nutrition*, 14(1), 142–149.
- Lopes, B., Gonçalves, P., Ometto, M., Dos Santos, B., Cavallet, M., Chaim-Avancini, T., ... Cunha, P. . (2017). Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. *Addictive Behaviors*, 73, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.04.013>
- Lopes, B. M., Gonçalves, P. D., Ometto, M., dos Santos, B., Cavallet, M., Chaim-Avancini, T. M., ... Cunha, P. J. (2017). Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. *Addictive Behaviors*, 73, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.04.013>

- López-Hill, X., Prieto, J. P., Meikle, M. N., Urbanavicius, J., Abin-Carriquiry, J. A., Prunell, G., ... Scorza, M. C. (2011). Coca-paste seized samples characterization: Chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. *Behavioural Brain Research*, 221(1), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.005>
- Luna, B. (2009). *Developmental Changes in Cognitive Control through Adolescence. Advances in Child Development and Behavior* (Vol. 37). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-2407\(09\)03706-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2407(09)03706-9)
- Mahone, E. M., & Denckla, M. B. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A historical neuropsychological perspective. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10 Special Issue), 916–929. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000807>
- Mathias, C. W., Duffing, T. M., Acheson, A., Charles, N. E., Lake, S. L., Ryan, S. R., ... Dougherty, D. M. (2015). Aggression as a predictor of early substance use initiation among youth with family histories of substance use disorders. *Addictive Disorders and Their Treatment*, 14(4), 230–240. <https://doi.org/10.1097/ADT.0000000000000068>
- McHugh, M. J., Demers, C. H., Braud, J., Briggs, R., Adinoff, B., & Stein, E. A. (2013). Striatal-insula circuits in cocaine addiction: implications for impulsivity and relapse risk. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(6), 424–432. <https://doi.org/10.3109/00952990.2013.847446>
- McKowen, J. W., Isenberg, B. M., Carrellas, N. W., Zulauf, C. A., Ward, N. E., Fried, R. S., & Wilens, T. E. (2018). Neuropsychological changes in patients with substance use disorder after completion of a one month intensive outpatient treatment program. *American Journal on Addictions*, 27(8), 632–638. <https://doi.org/10.1111/ajad.12824>
- Meigal, A. Y., Rissanen, S. M., Tarvainen, M. P., Georgiadis, S. D., Karjalainen, P. A., Airaksinen, O., & Kankaanpää, M. (2012). Linear and nonlinear tremor acceleration characteristics in patients with Parkinson's disease. *Physiological Measurement*, 33(3), 395–412. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/33/3/395>

- Meikle, M. N. (2009). Primer estudio pre-clínico de la acción de pasta base de cocaína en el sistema nervioso central. *Revista de Psiquiatría Del Uruguay*, 73(1), 25–36.
- Meule, A. (2013). Impulsivity and overeating: A closer look at the subscales of the Barratt Impulsiveness Scale. *Frontiers in Psychology*, 4(APR), 1–4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00177>
- Miguel, C. S., Martins, P. A., Moleda, N., Klein, M., Chaim-avancini, T., Gobbo, M. A., ... Louzã, M. R. (2016). Cognition and impulsivity in adults with attention deficit hyperactivity disorder with and without cocaine and/or crack dependence. *Drug and Alcohol Dependence*.
- Mitchell, M. R., & Potenza, M. N. (2014). Addictions and Personality Traits: Impulsivity and Related Constructs. *Curr Behav Neurosci Rep*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40473-013-0001-y.Addictions>
- Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Barratt, E. S., Schmitz, J. M., Swann, A. C., & Grabowski, J. (2001). The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21(4), 193–198. [https://doi.org/10.1016/S0740-5472\(01\)00202-1](https://doi.org/10.1016/S0740-5472(01)00202-1)
- Molero Jurado, M. del M., Pérez-Fuentes, M. del C., Simón Márquez, M. del M., Barragán Martín, A. B., Sisto, M., & Gázquez Linares, J. J. (2020). Relationship Between Impulsivity, Sensation-Seeking, and Drug Use in Aggressors and Victims of Violence. *Frontiers in Psychology*, 11(October), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.600055>
- Moya-Albiol, L., & Romero-Martínez, A. (2015). Neuropsychological impairments associated with the relation between cocaine abuse and violence: neurological facilitation mechanisms. *Adicciones*, 27(1), 64–74. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614806656>
- Nelson, H. E. (1976). A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex*, 12(4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(76\)80035-4](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(76)80035-4)
- Observatorio Uruguayo de Drogas. (2012). 5ª Encuesta nacional en hogares sobre

consumo de drogas, 1–84.

Ochoa-Mangado, E., Madoz-Gúrpide, A., Villacieros-Durbán, I., Llama-Sierra, P., & Sancho-Acero, J. L. (2010). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y consumo de sustancias: datos preliminares de seguimiento en una población de sujetos jóvenes. *Trastornos Adictivos*, *12*(2), 79–86.
[https://doi.org/10.1016/S1575-0973\(10\)70015-5](https://doi.org/10.1016/S1575-0973(10)70015-5)

OID-OEA-CICAD. (2016). *Análisis de la caracterización química de cocaínas fumables 2016*.

Oquendo, M. . A., Baca-Garcia, E., Graver, R., Morales, M., Montalban, V., & Mann, J. J. (2001). Spanish adaption of the Barratt impulsiveness scale (BIS). *European Journal of Psychiatry*, *15*, 147–155.

Pascale, A., Hynes, M., Cumsille, F., & Bares, C. (2014). *Consumo de pasta base de cocaína en América del Sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. Organización de los Estados Americanos*.

Pascale, A., Negrin, A., & Laborde, A. (2010). Pasta base de cocaína : experiencia del Centro de Informa- ción y Asesoramiento Toxicológico. *Adicciones*, *22*(3), 227–232.

Patkar, A. A., Murray, H. W., Mannelli, P., Gottheil, E., Weinstein, S. P., & Vergare, M. J. (2004). Pre-treatment measures of impulsivity, aggression and sensation seeking are associated with treatment outcome for African-American cocaine-dependent patients. *Journal of Addictive Diseases*, *23*(2), 109–122.
https://doi.org/10.1300/J069v23n02_08

Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Glahn, D. C., Monkul, E. S., Sanches, M., Najt, P., ... Soares, J. C. (2007). Trait impulsivity in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, *100*(1–3), 227–231.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.037>

Peña, R., Wall, S., & Persson, L. Å. (2000). The effect of poverty, social inequity, and maternal education on infant mortality in Nicaragua, 1988-1993. *American Journal of Public Health*, *90*(1), 64–69. <https://doi.org/10.2105/AJPH.90.1.64>

- Pievsky, M. A., & McGrath, R. E. (2018). The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(2), 143–157. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx055>
- Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, E., & Pelletier, J. (2014). Cocaine and Cognition : A Systematic Quantitative Review. *Journal of Addiction Medicine*, 8(5), 368–376. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000066>
- Poulin, F., & Boivin, M. (1999). Proactive and Reactive Aggression and Boys' Friendship Quality in Mainstream Classrooms. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 7(3), 168–177. <https://doi.org/10.1177/106342669900700305>
- Raine, A., Dodge, K., Loeber, R., Gatzke-Kopp, L., Lynam, D., Reynolds, C., ... Liu, J. (2006). The Reactive–Proactive Aggression Questionnaire: Differential Correlates of Reactive and Proactive Aggression in Adolescent Boys. *Aggressive Behaviour*, 32(3), 187–194. <https://doi.org/10.1002/ab>
- Reitan, R. ., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead Reitan Neuropsychology Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press. Retrieved from <https://emea.mitsubishielectric.com/ar/products-solutions/factory-automation/index.html>
- Research, E. E. S. for O. and M. (2003). The ESOMAR Standard Demographic Classification. In *Advances in Cross-National Comparison* (pp. 97–121). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9186-7_6
- Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums*, 20(3), 254–279. <https://doi.org/10.1017/S109285291500019X>
- Rosselli, M., & Ardila, A. (1996). Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(1), 122–135. <https://doi.org/10.1080/01688639608408268>
- Rubia, K. (2018). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its clinical translation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(March), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00100>

- Samaha, A. N., & Robinson, T. E. (2005). Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends in Pharmacological Sciences*, *26*(2), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.12.007>
- Scorza, C., Piccini, C., Martínez Busi, M., Abin Carriquiry, J. A., & Zunino, P. (2018). Alterations in the Gut Microbiota of Rats Chronically Exposed to Volatilized Cocaine and Its Active Adulterants Caffeine and Phenacetin. *Neurotoxicity Research*. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9936-9>
- Serper, M., Beech, D. R., Harvey, P. D., & Dill, C. (2008). Neuropsychological and symptom predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(6), 700–709. <https://doi.org/10.1080/13803390701684554>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59* Suppl 2, 22-33;quiz 34-57.
- Smith, A. (1973). *Symbol digit modalities test: manual*. Los Angeles, Calif: Western Psychological Corporation.
- Sofuoglu, M., Devito, E. E., Waters, A. J., & Carroll, K. M. (2013). Neuropharmacology Cognitive enhancement as a treatment for drug addictions. *Neuropharmacology*, *64*, 452–463. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.021>
- Spronk, D. ., van Wel, J. H. ., Ramaekers, J. ., & Verkes, R. . (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: A comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1838–1859. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.003>
- Squeglia, L. M., & Cservenka, A. (2017). Adolescence and drug use vulnerability: findings from neuroimaging. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *13*, 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.005>
- Tervo-Clemmens, B., Quach, A., Calabro, F. J., Foran, W., & Luna, B. (2020). Meta-

- analysis and review of functional neuroimaging differences underlying adolescent vulnerability to substance use. *NeuroImage*, 209(July 2019), 116476. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116476>
- Tervo-Clemmens, B., Simmonds, D., Calabro, F. J., Montez, D. F., Lekht, J. A., Day, N. L., ... Luna, B. (2018). Early Cannabis Use and Neurocognitive Risk: A Prospective Functional Neuroimaging Study. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(8), 713–725. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.05.004>
- Thomson, N. ., & Centifanti, L. C. . (2018). Proactive and Reactive Aggression Subgroups in Typically Developing Children: The Role of Executive Functioning, Psychophysiology, and Psychopathy. *Child Psychiatry & Human Development*, 49(2), 197–208. <https://doi.org/10.1007/s10578-017-0741-0>
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(5), 777–786. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990415>
- Vallejo-Reyes, F. (2019). Assessment of the executive function in cocaine paste dependent patients using a neuropsychological battery. *Psykhē*, 28(1), 1–17. <https://doi.org/10.7764/psykhe.28.1.1111>
- Van De Glind, G., Brynte, C., Skutle, A., Kaye, S., Konstenius, M., Levin, F., ... Franck, J. (2020). The International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA): Mission, Results, and Future Activities. *European Addiction Research*, 26(4–5), 173–178. <https://doi.org/10.1159/000508870>
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., & Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 122(1–2), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007>
- Verdejo-Garcia, A., Garcia-Fernandez, G., & Dom, G. (2019). Cognition and addiction. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3), 281–290.

<https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/gdom>

Verdejo-García, A. J., López-Torrecillas, F., Aguilar De Arcos, F., & Pérez-García, M. (2005). Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. *Addictive Behaviors, 30*(1), 89–101.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.04.015>

Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 32*(4), 777–810.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003>

Vergara-Moragues, E., Acosta Barreto, M. R., Santiago-Ramajo, S., Rivera, D., Pardo Pachón, J. A., González-Saiz, F., & Arango-Lasprilla, J. C. (2020). Neuropsychological functioning of individuals with coca paste use disorder. *Addiction Research and Theory, 29*(4), 298–305.
<https://doi.org/10.1080/16066359.2020.1825692>

Vergara-Moragues, E., González-Saiz, F., Lozano Rojas, O., Bilbao Acedos, I., Fernández Calderón, F., Betanzos Espinosa, P., ... Pérez García, M. (2011). Diagnosing adult attention deficit/hyperactivity disorder in patients with cocaine dependence: Discriminant validity of barkley executive dysfunction symptoms. *European Addiction Research, 17*(6), 279–284.
<https://doi.org/10.1159/000329725>

Volkow, N. D., Wang, G., Fischman, M. W., Foltin, R., Fowler, J. S., Franceschi, D., ... Pappas, N. (2000). Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sciences, 67*, 1507–1515.

Vonmoos, M., Hulka, L. M., Preller, K. H., Minder, F., Baumgartner, M. R., & Quednow, B. B. (2014). Cognitive Impairment in Cocaine Users is Drug-Induced but Partially Reversible : Evidence from a Longitudinal Study. *Neuropsychopharmacology, 39*(9), 2200–2210.
<https://doi.org/10.1038/npp.2014.71>

- Vonmoos, M., Hulka, L., Preller, K., Jenni, D., Baumgartner, M., Stohler, R., ... Quednow, B. (2013). Cognitive dysfunctions in recreational and dependent cocaine users: role of attention-deficit hyperactivity disorder, craving and early age at onset. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 203(1), 35–43. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118091>
- Wechsler, D. (2003). *Test de Inteligencia para Adultos* (Tercera Ed). Buenos Aires: Paidós.
- Wilens, T. E., Martelon, M., Joshi, G., Bateman, C., Fried, R., Petty, C., & Biederman, J. (2011). Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(6), 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.021>
- Woicik, P. A., Urban, C., Alia-klein, N., Henry, A., Maloney, T., Telang, F., ... Goldstein, R. Z. (2011). A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia*, 49(7), 1660–1669. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.037>
- Yücel, M., Lubman, D. I., Solowij, N., & Brewer, W. J. (2007). Understanding drug addiction: A neuropsychological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(12), 957–968. <https://doi.org/10.1080/00048670701689444>
- Yücel, M., Oldenhof, E., Ahmed, S. H., Belin, D., Billieux, J., Bowden-Jones, H., ... Verdejo-Garcia, A. (2019). A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study. *Addiction*, 114(6), 1095–1109. <https://doi.org/10.1111/add.14424>
- Yule, A. M., Wilens, T. E., Martelon, M. K., Rosenthal, L., & Biederman, J. (2018). Does exposure to parental substance use disorders increase offspring risk for a substance use disorder? A longitudinal follow-up study into young adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, 186(May 2017), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.01.021>

Zajenkowski, M., & Zajenkowska, A. (2015). Intelligence and aggression: The role of cognitive control and test related stress. *Personality and Individual Differences*, 81, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2014.12.062>

