

Rafael Coullaut-Valera^{1,2*}
Iria Arbaiza-Díaz del Río^{1,2*}
Ricardo de Arrúe-Ruiloba^{1,2}
Juan Coullaut-Valera^{1,2}
Ricardo Bajo-Bretón³

Deterioro cognitivo asociado al consumo de diferentes sustancias psicoactivas

¹Comunidad terapéutica Municipal de Barajas
Madrid, España

²Instituto Rafael Coullaut de Psiquiatría
Madrid, España

³Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional
Centro de Tecnología Biomédica
UPM – UCM
Madrid, España

Introducción. El estudio de los déficits neuropsicológicos asociados al consumo de sustancias tóxicas ha cobrado gran relevancia en los últimos años debido a las graves repercusiones de salud física y psicológica de los consumidores.

Metodología. En el presente trabajo se evaluaron los posibles déficits de memoria y el deterioro de las funciones ejecutivas, en una muestra de 54 sujetos que se encuentran realizando un tratamiento de desintoxicación y deshabitación. Para ello se aplicaron diversos test neuro-psicológicos (la Escala de Memoria de Wechsler, Wisconsin Card Sorting Test, Test de Stroop, Test de fluidez verbal y el Test de Construcción de Senderos).

Resultados. reflejaron la presencia de un mayor déficit en la memoria de trabajo en sujetos con una mayor duración de consumo de alcohol y/o cannabis. Los sujetos con un consumo prolongado de cannabis reflejaban también mayores carencias en la memoria inmediata mostrando más conservada la memoria demorada, así como una peor capacidad a la interferencia, es decir, muestran una menor inhibición a las respuestas automáticas. También se observa que poseen una atención alterante disminuida, necesitando más tiempo para realizar actividades que requieren un pensamiento lógico y secuencial. El estudio también reflejó la importancia de la duración del consumo como una variable significativa en el aumento de los déficits de memoria.

Conclusiones. el tiempo y tipo de consumo son determinantes en el deterioro cerebral producido por las drogas.

Palabras clave:

Memoria, funciones ejecutivas, drogodependencia, deterioro cognitivo, desintoxicación.

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(3):168-73

Cognitive deterioration associated with the use of different psychoactive substances

Introduction. The study of the neuropsychological deficits associated with substance abuse has become highly relevant in recent years due to the serious impact they have on the physical and mental health of users.

Methodology. The possible memory deficits and deterioration of executive functions were studied in a sample of 54 subjects undergoing drug detoxification and rehabilitation. Several neuropsychological tests were applied (Wechsler Memory Scale, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Verbal Fluency Test and the Trail-Making Test).

Results. Subjects with a more prolonged history of alcohol and/or cannabis use had a greater deficit in working memory. Subjects with prolonged cannabis use also showed greater deficiencies in immediate, or short-term, memory and better conserved long-term memory, as well as less interference capacity, i.e., less inhibition of automatic responses. They also had impaired alternating attention and needed more time to execute activities that required logical and sequential thought. The study also reflected the importance of duration of use as a significant variable in the increase in memory deficits.

Conclusions. The duration and type of substance abuse are determinants in drug-induced cerebral deterioration.

Key words:

Memory, executive functions, substance dependence, cognitive deterioration, detoxification.

* Estos dos autores han contribuido por igual en el presente estudio

Correspondencia:
Rafael Coullaut-Valera
Instituto Rafael Coullaut de Psiquiatría
Jose Abascal 32 Madrid 28003

INTRODUCCIÓN

Los problemas relacionados con el consumo de drogas afectan de una manera u otra al conjunto de la sociedad. En España un millón de familias sufren de cerca las consecuencias de las drogas o del abuso del alcohol. Cada año más de 20.000 personas mueren prematuramente como consecuencia del consumo excesivo de alcohol. Cada año ingresan en los hospitales españoles más de 4.000 personas por psicosis producidas por alcohol y otras drogas^{1,2}. Aunque el número de personas ingresadas por psicosis es importante, lo más preocupante es la tendencia; en los últimos 10 años el aumento del número de ingresos por psicosis producidas por drogas es del 103% (Estrategia Nacional sobre Drogas. Plan de Acción 2005-2008).

Un primer paso en la lucha contra el consumo, es caracterizar y cuantificar el daño que dicho abuso produce en nuestro cerebro. La detección de la afectación de la función ejecutiva causada por el abuso de drogas resulta fundamental, debido a su influencia en el pronóstico de la evolución de la dependencia. En este sentido existen un gran número de artículos³⁻¹⁰ que aportan claras evidencias sobre el profundo deterioro que produce el consumo abusivo de drogas en nuestro cerebro. El consumo de drogas genera deterioro neuropsicológico a través de diversos mecanismos de acción. En primer lugar, pueden generar alteraciones morfológicas en la estructura del cerebro como pérdida de volumen cerebral, reducciones del porcentaje de materia gris, reducciones del volumen del fluido cerebroespinal ventricular, ensanchamientos del espacio pericortical y de ambos ventrículos laterales, decrementos del tamaño de las neuronas y muerte neuronal o atrofia cerebral. Del mismo modo pueden ejercer sus efectos nocivos a través de la reorganización metabólica de los circuitos de conectividad sináptica que se produce como consecuencia de los procesos de tolerancia, abstinencia y deshabitación provocando adaptaciones bioquímicas en los sistemas de proyección de la dopamina, serotonina y la noradrenalina que interactúan con los receptores del glutamato y pueden bloquear los mecanismos de potenciación y depresión a largo plazo en el hipocampo y el núcleo accumbens. Por último, pueden provocar alteraciones en la vascularización cerebral, vasoconstricción hemorragia cerebral parenquimial y subaracnoidea e infarto cerebral isquémico.

El objetivo principal de la presente investigación es estudiar y corroborar algunos de los déficits neuropsicológicos que se sabe produce el consumo prolongado de tóxicos y conocer más en profundidad qué funciones se encuentran más afectadas. Como hipótesis y en base a estudios previos, esperamos que el grado de afectación neuropsicológica de los sujetos, estará totalmente relacionado con el tipo de sustancia/s consumida/s y con el tiempo de consumo de la/s misma/s.

Para comprobar esta hipótesis se aplicaron diversos test neuro-psicológicos (la Escala de Memoria de Wechsler, Wisconsin Card Sorting Test, Test de Stroop, Test de fluidez verbal y el Test de Construcción de Senderos) a una amplia muestra de sujetos (54) alcohólicos y politoxicómanos en tratamiento de desintoxicación y deshabitación, todos procedentes de la Comunidad Terapéutica Municipal de Barajas. Eran varones en edades comprendidas entre 21 y 61 años.

Como hipotetizábamos, el tipo de consumo y la duración del mismo, afecta de manera determinante a las funciones afectadas. Quizá la conclusión más sorprendente de este estudio es la obtenida por el tipo de consumo. Todos los sujetos mostraban déficits neuropsicológicos, pero los consumidores de alcohol y cannabis, presentaban si cabe una mayor afectación de sus funciones neuropsicológicas, sobretudo en su sistema de memoria y en su capacidad de interferencia.

Como conclusión, el que los dos tipos de drogas más "aceptados" socialmente (cannabis y alcohol), sean los que mayor afectación neuropsicológica producen, debería quizá hacernos replantear nuestra estrategia en esta "batalla" contra el consumo.

MÉTODO

Sujetos

Se obtuvo una muestra de 54 sujetos procedentes de la Comunidad Terapéutica Municipal de Barajas. Eran varones en edades comprendidas entre 21 y 61 años.

Para formar parte del estudio, los sujetos debían cumplir el criterio de síndrome de dependencia del CIE-10:

- Deben haberse presentado simultáneamente tres o más de las siguientes manifestaciones durante al menos un mes o, si persisten durante periodos inferiores a un mes, deben haberse presentado repetidas veces y simultáneamente en un periodo de 12 meses.
- Un deseo intenso o sensación de compulsión a consumir una sustancia.
- Disminución de la capacidad para controlar el consumo en lo referente al inicio, término o cantidades consumidas, como se prueba por: consumo frecuente de cantidades mayores o durante más tiempo del que se pretende, o deseo persistente o esfuerzos sin éxito de reducir o controlar el consumo.
- Un cuadro fisiológico de abstinencia cuando se reduce o cesa el consumo de la sustancia, como se prueba por el síndrome de abstinencia característicos de la sustancia, o por el consumo de la misma (o alguna parecida) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

- e) Pruebas de tolerancia a los efectos de la sustancia tales como la necesidad de aumentar significativamente la cantidad de la sustancia para conseguir intoxicarse o el efecto deseado, o marcada disminución del efecto tras el consumo continuado de la misma cantidad de sustancia.
- f) Preocupación por el consumo de la sustancia, que se manifiesta por el abandono o reducción de importantes alternativas placenteras o de interés a causa del consumo de la sustancia; o por el empleo de mucho tiempo en actividades necesarias para obtener, consumir o recuperarse de los efectos de la sustancia.
- g) Consumo persistente de la sustancia a pesar de las pruebas claras de sus consecuencias perjudiciales, que se evidencia por el consumo continuado cuando el individuo tiene en realidad conocimiento, o puede suponerse que lo tiene, de la naturaleza y amplitud del daño.

Además debían llevar más de un mes de abstinencia a cualquier tipo de sustancia tóxica, realizando para su comprobación analíticas de orina.

Presentar vista normal o corregida a normal.

Tener como lengua materna el castellano o hablar un castellano fluido.

Las características demográficas de los sujetos del estudio se resumen en la tabla.

Descripción de los test neuropsicológicos

Minimal State Examination (MMSE)

Esta prueba es un instrumento de cribado neuropsicológico que permite conocer el rendimiento cognitivo del sujeto valorando la orientación en espacio, tiempo, memoria, lenguaje y praxias. Esta prueba la hemos utilizado a nivel orientativo para tener una visión panorámica del rendimiento cognitivo del sujeto.

Escala de Memoria de Wechsler-III (WMS-III)

El WMS-III permite evaluar tanto la memoria inmediata como la memoria de trabajo y la memoria demorada. Cada uno de estos tipos de memoria se evalúa en dos modalidades (la auditiva y la visual) y con dos tipos de tareas (recuerdo y reconocimiento). Consta de 11 pruebas, 6 principales y 5 opcionales. Las 6 principales se aplican dos veces con un intervalo de tiempo de aproximadamente 30 minutos entre ambas aplicaciones. También hemos añadido la prueba opcional de Dígitos ya que evalúan la amplitud atencional y la memoria de trabajo.

Tabla 1		Características demográficas de la muestra	
Edad Media	39,59	Estado civil	
		Soltero	34 (62,96 %)
		Casado/ conviviendo	5 (9,58%)
Sexo		Separado/ divorciado	15 (27,77%)
Hombre	54 (100%)		
Mujer	0		
		Situación laboral	
Nivel cultural		En activo (baja por tto.)	3 (5,55%)
Sin estudios/ primarios	43 (79,63%)	Desempleado	44 (81,48%)
Estudios secundarios	9 (16,67%)		
Estudios universitarios	2 (3,70%)	Inc.Laboral Permanent	7 (12,96%)

Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)

Esta prueba es una medida de la función ejecutiva que requiere estrategias de planificación, indagaciones organizadas y utilización de "feedback" ambiental para cambiar esquemas. Mide la capacidad para formar nuevos conceptos, cambiar de estrategia cognitiva, tendencia a la perseveración, utilización del razonamiento abstracto, flexibilidad mental y capacidad para adaptarse a eventuales modificaciones ambientales. Dada su posible sensibilidad a los efectos de las lesiones en el lóbulo frontal, se menciona frecuentemente como una medida del funcionamiento frontal o prefrontal. La prueba consiste en ordenar un juego de cartas, cada una de las cuales tiene dibujado de 1 a 4 círculos, cruces, estrellas y triángulos de color verde, amarillo, rojo y azul. La tarea a realizar consiste en agrupar las cartas en 4 montones, siguiendo diferentes criterios, sin que se den órdenes explícitas, ya que es el propio sujeto quien debe adivinar las claves para ordenar las cartas en función de las respuestas del examinador ("correcto" e "incorrecto").

Test de colores y palabras de Stroop

Esta prueba evalúa las Funciones Ejecutivas, utilizándose de un modo amplio para evaluar el lóbulo frontal. Consta de tres partes: la primera consiste en la lectura de palabras (nombres de colores), que están escritas en tinta negra. La segunda consiste en la denominación del color en que están dibujadas unas "x". La tercera parte, denominada tarea de interferencia, consiste en la lectura de una lista de palabras

(nombres de colores), que están impresas en un color diferente, sin que existan coincidencias entre el nombre del color y la tinta con que está impreso. Así, si aparece escrita la palabra "rojo", el color de la tinta en el que está impresa dicha palabra nunca será rojo, sino verde o azul. La comparación de las puntuaciones obtenidas en las tres escalas permite evaluar los efectos de la interferencia del sujeto. Esta prueba mide la atención sostenida y selectiva, capacidad para inhibir y capacidad para clasificar información, reaccionando selectivamente ante dicha información.

Test de Fluidez Verbal. FAS

La fluidez verbal es una atribución del área de Broca y una medida indirecta de las Funciones Ejecutivas. Para su evaluación se utilizan pruebas de fluidez verbal, que consisten en tareas de producción verbal programada tanto de tipo fonológico como semántico. La tarea de fluidez fonológica consiste en que el sujeto debe decir el mayor número posible de palabras que empiecen por una determinada letra (F. A. S) durante un periodo de un minuto. El test de fluidez semántica consiste en decir nombres de categorías durante un minuto. Las categorías elegidas fueron animales, frutas y utensilios de cocina. Se valora el número de palabras producidas dentro de una categoría en el periodo de tiempo establecido para la prueba.

Trail Making o Test de Construcción de Senderos

El TMT consta de dos partes, A Y B. La parte A consiste en unir consecutivamente los números que están distribuidos aleatoriamente en el papel con una línea. La parte B es de mayor complejidad, y consiste en unir por orden alternativamente letras y números situados de manera aleatoria en el papel. El TMT tiene un importante componente espacial que se relaciona con el hemisferio derecho y también evalúa capacidad visomotora y rapidez perceptiva. Además del componente espacial, su ejecución requiere del pensamiento lógico y secuencial, por lo que se relaciona más con el hemisferio izquierdo. También mide la capacidad para inhibir, flexibilidad mental, capacidad de anticipación, la atención alternante y memoria de trabajo.

Procedimiento

La muestra se realizó con los residentes de la Comunidad Terapéutica Municipal de Barajas. Tras el ingreso se realiza una apertura de historia clínica en la que se recogen todos los datos biográficos y su historia de consumo. Desde su ingreso y durante su estancia en comunidad se realizan analíticas de orina para detectar el consumo de tóxicos. Se espera un plazo de un mes y medio a dos meses de su estancia en

la comunidad, plazo en el que se confirma la eliminación de tóxicos en el cuerpo y se elimina cualquier sesgo procedente de un consumo reciente. En esta fecha se empieza aplicar la batería de pruebas neuropsicológicas. La primera prueba que se pasa es MMSE para realizar una primera exploración y conocer el estado cognoscitivo del sujeto, y si se encuentra orientado en espacio y tiempo.

El tiempo utilizado para aplicar toda la batería neuropsicológica fue alrededor de 2,5 horas divididas en dos días, en horario de mañana. Las diferencias de tiempo están basadas en las características del sujeto, necesitando algunos más tiempos que otros para la realización de las distintas pruebas. Una vez finalizada la evaluación, se realiza la corrección. Todas las puntuaciones obtenidas fueron informatizadas para realizar los análisis estadísticos pertinentes.

Análisis estadístico

Una vez finalizada la evaluación y corrección de las pruebas se pasó a realizar el análisis estadístico. De los 54 pacientes originales, se eliminaron del análisis 12 por presentar una gran proporción de sus datos incompletos, quedando 38 pacientes. De estos 38 pacientes, algunos de ellos tenían observaciones incompletas o datos faltantes. Por lo que se procedió a realizar una imputación de datos en ausencia mediante el procedimiento «proc mi» del SAS. El análisis estadístico se dividió en los siguientes pasos:

Se realizó una imputación de datos mediante el método de IM (Multiple Imputation) del SAS. Dicha técnica de imputación múltiple reemplaza cada valor faltante por un conjunto de posibles valores que representa la incertidumbre del verdadero valor a imputar. A partir de los varios conjuntos "completos" se puede aplicar el análisis estadístico estándar elegido y sus resultados son combinados para la estimación de los parámetros propuestos. La IM comprende tres fases:

- Imputación: los valores perdidos son imputados m veces, generando m conjuntos de datos "completos".
- Análisis: cada uno de los m conjuntos de datos "completos" es analizado a través de métodos estadísticos estándares.
- Combinación: los resultados obtenidos a partir de cada uno de los m conjuntos son combinados para realizar la inferencia.

El paso de imputación es el más crítico ya que depende de supuestos relativos a las características del mecanismo de las pérdidas para el modelo de imputación a aplicar. La técnica de imputación múltiple puede ser aplicada a todo tipo de datos, en forma previa a cualquier análisis estadístico y permite incorporar información auxiliar en el modelo de imputación. Trabaja bajo el supuesto de que los datos son perdidos al azar

(MAR), o sea que la probabilidad de que una observación está perdida depende de los valores observados pero no de los valores perdidos de la unidad correspondiente.

Se revisaron los supuestos básicos para una correlación canónica (normalidad, no-redundancia, homoscedasticidad).

La redundancia se corrigió con un análisis de componentes principales.

Se procedió a realizar la correlación canónica.

RESULTADOS

En lo que se refiere al sistema de memoria, los individuos con un mayor consumo de alcohol y de cannabis, y menor en cocaína, presentan un mayor déficit en la memoria de trabajo respecto a la memoria inmediata. Además, los sujetos consumidores de cannabis presentan más afectada la memoria inmediata mostrando más conservada la memoria demorada respecto a la primera. Respecto a la duración del consumo, los resultados del estudio muestran que la duración es significativa en la aparición de déficits en la memoria, indicando que a mayor duración del consumo de alcohol principalmente y de cannabis, mayores problemas en la memoria trabajo.

En cuanto a las funciones ejecutivas, los pacientes con una mayor duración de consumo de cannabis y alcohol presentan una peor capacidad a la interferencia, es decir, muestra una menor inhibición a las respuestas automáticas. También se observa que poseen una atención alterante disminuida necesitando más tiempo para realizar actividades que requieren un pensamiento lógico y secuencial. Sin embargo, muestra más conservada la fluidez verbal en el ámbito fonológico, respecto al resto de tipos de consumo.

DISCUSIÓN

Las funciones ejecutivas (FE) se asientan principalmente sobre los soportes anatomo-funcionales de los lóbulos frontales y sus conexiones. El sistema ejecutivo coordina múltiples y complejos procesos necesarios para iniciar y detener operaciones mentales, para mantener la motivación y la persistencia.

Los resultados obtenidos en lo que se refiere a las FE, son acordes a los encontrados en estudios previos con sujetos alcohólicos en los que muestran déficits en las funciones ejecutivas como afectación en la inhibición de respuestas automáticas, flexibilidad mental, generalización de conceptos y ejecución de áreas visoespaciales¹¹⁻¹³. Asimismo, estudios previos con sujetos consumidores de cannabis mostraron un rendimiento significativamente deteriorado en tareas de atención, procesamiento de la información y memoria¹⁴.

En el estudio prospectivo de Fletcher¹⁵, también detectaron déficits memorísticos en tareas de recuerdo libre y en tareas de atención selectiva y dividida.

En lo que se refiere a la memoria, los resultados del estudio presentan una evidencia significativa, individuos con un mayor consumo de alcohol (principalmente) y cannabis, y menor en cocaína, presentan un mayor déficit en la memoria de trabajo respecto a la memoria inmediata, sin mostrar relación con la memoria demorada. Esta alteración en la memoria de trabajo, indica que también están alterados los tres subsistemas por los que están compuesto, descritos por Baddeley-Hitch (1974); el bucle articulatorio (que permite el mantenimiento activo de información verbal), la agenda viso-espacial (que permite la creación, mantenimiento y manipulación de imágenes visuales) y el sistema ejecutivo central (sistema atencional por medio del cual se llevan a cabo las tareas cognitivas en las que interviene la memoria de trabajo y que regula las operaciones de selección de estrategias y de control). Este tipo de memoria es clave a la hora de realizar nuevos aprendizajes. Contrastándolo con la bibliografía existente, estos resultados concuerdan con una reciente revisión de Landa⁸ que concluye que la mayoría de las investigaciones señalan la existencia de un deterioro en la memoria de trabajo y en las funciones ejecutivas en sujetos alcohólicos. En la investigación de Ambrose¹⁶, en la que se utilizó una prueba diseñada para determinar el nivel de funcionamiento de la memoria de trabajo (the delayed alternation task) se llega a la misma conclusión. Estos autores afirman que este almacén temporal de la memoria se encuentra afectado en sujetos alcohólicos, incluso sin que estén presentes otros déficits cognitivos severos. Sin embargo, existe menor coincidencia en cuanto a los hallazgos encontrados en el resto de las alteraciones mnésicas en alcohólicos. En algunos estudios, se encuentra que la capacidad de memoria general está afectada, mientras que la memoria verbal se mantiene sin alteraciones^{7, 17, 18}. En otros, se observa una mayor conservación de la memoria visual¹⁹ aunque con resultados contradictorios entre los mismos^{17, 18}. También los resultados indican que los sujetos consumidores de cannabis presentan más afectada la memoria inmediata mostrando más conservada la memoria demorada respecto a la primera. Estudios realizados sobre las repercusiones del cannabis también sugieren la presencia de déficits en la memoria en sujetos consumidores^{4, 20}.

Respecto a la duración del consumo, los resultados concuerdan con los trabajos de²⁰⁻²², donde ponen de manifiesto que los déficits neuropsicológicos están asociados a la frecuencia, intensidad y duración del consumo de cannabis.

En cualquier caso, hay que destacar la enorme dificultad en realizar una exhaustiva historia de consumo debido a la combinación de múltiples tóxicos en distintos periodos de tiempo y a la dificultad que tienen los sujetos para recordar dichos consumo en una vida totalmente desestructurada.

Además, queremos poner de manifiesto que al no haber en la investigación un grupo de control, estos resultados nos dan una visión parcial acerca de las repercusiones del consumo de drogas sobre la memoria y las FE, ya que únicamente indican qué funciones se encuentran más afectadas entre sí. Sería necesario comparar estos resultados con un grupo control para conocer más funciones que pueden estar afectadas tras el consumo prolongado de sustancias tóxicas.

A pesar de las dificultades podemos decir que las hipótesis marcadas en el presente estudio han sido corroboradas por el mismo; el tiempo y tipo de consumo son determinantes en el deterioro cerebral producido por las drogas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esbec E, Echeburúa E. Violencia y trastornos de la personalidad: implicaciones clínicas y forenses. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(5):249-61.
2. Pedrós A, Martí J, Gutiérrez G, Tenías JM, Ruescas S. Estabilidad diagnóstica y pronóstico a dos años de episodios psicóticos agudos. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(5):245-51.
3. Verdejo A, López F, Orozco C, Pérez GM. Impacto de los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de sustancias sobre la práctica clínica con drogodependientes. *Adicciones* 2002;14(3):1-26.
4. Verdejo A, Orozco C, Sánchez JM, Aguilar AF, Pérez GM. Impacto de la gravedad del consumo de drogas sobre distintos componentes de la función ejecutiva. *Revista de Neurología* 2004;38(12):1109-16.
5. Sullivan EV, Rosenbloom MJ; Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000;24:611-21.
6. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annual Review of Psychology* 2003;54:25-53.
7. Nixon SJ, Kujawski A, Parsons OA, Yohman JR. Semantic (verbal) and figural memory impairment in alcoholics. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1987;9:311-22.
8. Landa N, Fernández- Montalvo J, Tirapu J, López-Goñi JJ, Castillo A, Lorea I. Alteraciones neuropsicológicas en alcohólicos: Un estudio exploratorio. *Adicciones* 2006;18:49-60.
9. Iruarrizaga I, Miguel JJ, Cano C. Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo crónico. Un apoyo empírico a la hipótesis del consumo. *Psicothema* 2001;13(4):571-80.
10. Yücel M, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ. Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007;41:957-68.
11. Ihara H, Berrios GE y London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000;68:731-7.
12. Noel X, Van der Linden M, Schidt N, Sferraza R, Hanak C, Le Bon O, De Mol J, Korneich Ch, Pelc I, Verbank P. Supervisory Attentional System in nonamnestic alcoholics men. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:1152-8.
13. Sullivan EV, Mathalon DH, Zipursky RB, Kersteen-Tucker Z, Knight RT, Pfefferbaum A. Factors of the Winconsin card Sorting Test as measures of frontal lobe function in schizofrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry Research* 1993;46:175-99.
14. Page JB, Fletcher J, True WR. Psychosociocultural perspectives on chronic cannabis use: The Costa Rican follow up. *Journal of Psychoactive Drugs* 1988;20 (1):57-65.
15. Fletcher JM, Page B, Francis DJ, Copeland K, Naus MJ, Davis CM, Morris R, Krauskopf D, Satz P. Cognitive correlatos of long-term Cannabis use in Costa Rica men. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:1051-7.
16. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Working memory impairments in alcohol-dependent participants without clinical amnesia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001;25:185-91.
17. Acker W, Ron MA, Lishman WA, Shaw GK. A multivariate analysis of psychological, clinical and CT scanning measures in detoxified chronic alcoholics. *British Journal of Addiction* 1984;79:293-301.
18. Hightower MG, Anderson RP. Memory evaluation of alcoholics with Russell's revised Wechsler memory Scale. *Journal of Clinical Psychology* 1986;42:1000-5.
19. Brandt J, Butters N, Ryan C, Bayog R. Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(4):435-42.
20. Slowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *Journal of American Medical Association* 2002;287:1123-31.
21. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Perez-García M. Differential effects of MDMA, cocaína and cannabis use severity on distinctive-components of executive functions in polysubstance users: A multiple regresión análisis. *Addictive Behaviors* 2005;30:89-101.
22. Whitlow CT, Liguero A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM, et al. Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence* 2004;76:107-11.