



Jornades de Foment de la Investigació

**ACTIVACIÓN DEL CÓRTEX
FRONTAL INFERIOR
EN UNA TAREA DE
CONTROL INHIBITORIO
CON CONTINGENCIAS
DE REFORZAMIENTO
EN PACIENTES CON
DEPENDENCIA A LA
COCAÍNA**

Autors

Juan Carlos BUSTAMANTE
Alfonso BARRÓS-LOSCERTALES
Noelia VENTURA-CAMPOS
Juan José LLOPIS
César ÁVILA

RESUMEN

Objetivo: Estudiar el funcionamiento cerebral a nivel del córtex frontal en una tarea de control inhibitorio con contingencias de reforzamiento en pacientes con dependencia a la cocaína y no consumidores.

Metodología: Una muestra de 41 participantes en total tomaron parte en el estudio: 20 pacientes con dependencia a la cocaína y otros 21 participantes controles. La tarea de RMf consistió en un paradigma go/no-go con contingencias de reforzamiento con un diseño de bloques. Los datos fueron analizados con el programa SPM5. Se analizaron la ejecución y las activaciones durante la tarea en RMf para ambos grupos por separado, y se realizó un contraste de las diferencias entre los mismos.

Resultados: No se observaron diferencias en la ejecución entre los grupos. Ambos grupos mostraron un mayor tiempo de reacción durante la condición de control inhibitorio. El grupo de pacientes mostró una mayor activación en el córtex frontal inferior en comparación al grupo control, mientras que el grupo control mostró una mayor activación en el córtex prefrontal mesial en comparación al grupo de pacientes.

Conclusiones: La activación reducida del cortex frontal mesial en el grupo de pacientes con dependencia a la cocaína ha sido observada en estudios previos, y relacionada con un déficit de control inhibitorio. La mayor activación en el córtex frontal inferior en el grupo de pacientes puede ser un patrón de activación compensatoria dada la ausencia de diferencias en la ejecución.

Palabras claves: control inhibitorio, córtex pre-frontal, cocaína, neuroimagen, resonancia magnética funcional.

INTRODUCCIÓN

La conducta de tipo cognitivo o motor requiere de un balance entre procesos de iniciación e inhibición para un correcto control de las acciones (RUBIA, 2001:250-261). El control inhibitorio es una función cognitiva de regulación (RUBIA, 2001:250-261) que implica la inhibición intencionada de una respuesta motora principal conforme a señales contextuales cambiantes (NIGG, 2000:220-246).

La investigación previa sobre control inhibitorio ha aplicado tareas de inhibición de respuestas motoras ante situaciones de decisión acción/no acción según señales contextuales, como las tareas “go/no go” o “stop signal” (RUBIA, 2001:250-261). Estudios basados en lesiones cerebrales implican en este tipo de procesos al córtex frontal mesial, específicamente el cíngulo anterior y el área motora suplementaria (SMA) (DREWE, 1975:8-16; LEIMKUHNER, 1985:617-619; VERFAELLIE, 1987:1265-1271), pero también al córtex frontal dorsolateral y el caudado (GODEFROY, 1996:191-202). Estudios de neuroimagen, tanto con diseños de bloques como asociados a eventos, han implicado en este tipo de tareas diversas áreas prefrontales tales como el córtex orbitofrontal, el dorsolateral, el frontal inferior y el frontal mesial, así como áreas parietales y temporales (HUMBERSTONE, 1997:632-637; CASEY, 1997:835-847; GARAVAN, 1999:8301-8306; KONISHI, 1999:981-991; RUBIA, 2000:13-19(a), 2001:250-261; MENON, 2001:131-143). Los procesos de inhibición de respuesta motora en tareas de control inhibitorio han mostrado la implicación específica del al córtex prefrontal inferior y mesial derecho (RUBIA, 1997: 113, 2000:13-19(a), 2000:in press(b)) y el núcleo caudado (RUBIA, 1999:891-896).

La disfunción ejecutiva en el control cognitivo de la conducta parece ser un componente básico en el fenómeno de la adicción (LYVERS, 2000:225-249). Además, este déficit en el control inhibitorio se ha relacionado con la impulsividad, que se ha planteado como un factor influyente, directa o indirectamente, sobre las conductas de abuso de sustancias (ERNST, 2005: 597-604). Estudios previos han establecido una relación entre la magnitud del déficit de control inhibitorio y el grado de cocaína consumida a lo largo de la historia de consumo (COLZATO, 2007). Así, los pacientes con dependencia a la cocaína muestran dificultades en la ejecución de tests que evalúan funciones de memoria, atención y control inhibitorio (DI SCLAFANI, 1998:261-270; FILLMORE, 2002:265-273).

El consumo continuado de cocaína se relaciona con anormalidades estructurales (FRANKLIN, 2002:134-142; MATOCHIK, 2003:1095-1102) y metabólicas (ERNST, 2000:63-74) a nivel de áreas cerebrales mediales y prefrontales elocuentes en las funciones ejecutivas. Los estudios de neuroimagen han mostrado que los déficits en control inhibitorio en pacientes con dependencia a la cocaína se asocian a patrones de activación diferenciales en el córtex prefrontal (HESTER, 2004: 11017-11022). Específicamente, la correcta inhibición de respuestas se ha asociado a una activación reducida en el córtex cíngulo anterior, y los errores en la inhibición a una menor activación en el córtex frontal mesial derecho y el giro frontal inferior izquierdo (KAUFMAN, 2003: 7839-7843; GARAVAN, 2007: 337-345).

La investigación previa ha estudiado la relación entre los procesos cognitivos y motivacionales con el fenómeno de la adicción de forma generalmente independiente. La importancia de la interacción en estos procesos se puede plantear desde el punto de vista de los déficits en los mismos causados por el abuso, como desde

el efecto que los mismos pueden tener sobre la dependencia en sí. En particular, el circuito fronto-estriatal se ha planteado como fundamento neuroanatómico subyacente a los déficits de control inhibitorio y el proceso de búsqueda compulsiva de la droga por su valor recompensante (JENTSCH, 1999: 373-390) dando lugar a un patrón de conducta impulsivo con un bajo control sobre la motivación apetitiva (CHILDRESS, 2008). En animales, se ha mostrado (DALLEY, 2007: 1267-1270) que aspectos premorbidos como el rasgo de impulsividad predice el valor reforzador de una droga, y en consecuencia el grado de abuso. Avila (2001) realizó un estudio en el que mostró una mejor ejecución en individuos con un rasgo relacionado con la sensibilidad a la recompensa, caracterizado también por la impulsividad, durante la ejecución en una tarea de control inhibitorio con incentivos. En este estudio, los individuos con una alta sensibilidad a la recompensa no mostraron un déficit de control inhibitorio cuando eran instruidos sobre las contingencias de la ejecución. Los estudios previos sobre control inhibitorio informan a los participantes sobre la señal o estímulo asociada a la inhibición conductual (ver Nigg, 2000), salvo cuando se centran en procesos de aprendizaje (Avila, 2001). La aplicación de incentivos acordes a la ejecución ha manifestado mejorar la ejecución en pruebas sobre el funcionamiento ejecutivo en niños con TDAH (SHIELS, 2008: in press), un trastorno relacionado con el rasgo previo de sensibilidad a la recompensa (MITCHELL, 2006: 749-760). Nosotros hemos aplicado este paradigma (ÁVILA, 2001: 311-324), adaptado a resonancia, para estudiar el patrón de activación cerebral en un grupo de pacientes con dependencia a la cocaína.

En resumen, estudios previos muestran un patrón de hipoactivación en el circuito fronto-estriatal en tareas de control inhibitorio como resultado de la adicción a la cocaína. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la activación cerebral en una tarea de control inhibitorio con incentivos asociados a la ejecución en una muestra de pacientes con dependencia a la cocaína. Las hipótesis que nos planteamos para este estudio fueron: a) los pacientes con dependencia a la cocaína no mostrarían diferencias en la ejecución conductual en el paradigma de resonancia en relación a un grupo control; b) los pacientes mostrarían una activación reducida en el córtex frontal mesial de acuerdo a estudios previos; y c) el grupo de pacientes podría mostrar una activación compensatoria en el córtex frontal inferior, un área identificada con el correcto control inhibitorio (RUBIA, 2001: 250-261), en el caso de cumplirse la primera hipótesis.

METODOLOGÍA

Participantes

Una muestra de 21 pacientes dependientes a la cocaína y 22 participantes controles participaron en nuestro estudio. Todos los participantes eran hombres, y los grupos fueron equiparados por edad, lateralidad manual, nivel educativo e índice de inteligencia general (ver Tabla 1). El índice de inteligencia general fue evaluado con el test de las matrices del WAIS III, subtest que mayor saturación posee con el factor G (WECHSLER, 2001). Ambos grupos cumplían los criterios de no poseer antecedentes de enfermedad neurológica grave, traumatismo con pérdida de conciencia, enfermedad psicopatológica y consumo de medicación psicoactiva. Los 21 pacientes dependientes a la cocaína tenían un diagnóstico de dependencia de sustancias según el DSM-IV (1995). Ninguno de los 21 pacientes incluidos en el estudio tenían un test de orina positivo para cocaína, con una validez para los diez días anteriores al momento de la adquisición de los datos funcionales. Los participantes del grupo control no tenían antecedentes de abuso o dependencia de otras sustancias psicoactivas. Todos los participantes fueron informados de la naturaleza de la investigación y dieron un consentimiento por escrito de su implicación en este estudio.

Tabla 1. Medias (desviación típica) descriptivas de cada uno de los grupos.

	Control (n=21)	Pacientes (n=20)
Género	Masculino	Masculino
Lateralidad Manual	Diestros	Diestros
Nivel estudios	medio-bajo (9 años de escolaridad)	medio-bajo (9 años de escolaridad)
Edad	31,78 (9,04)	32,96 (6,41)
Matrices WAIS III*	11,06 (2,63)	9,61 (2,57)

*Los valores para el cálculo de los estadísticos descriptivos y las diferencias entre grupos en la prueba de Matrices WAIS-III se basa en puntuaciones típicas.

Paradigma

El paradigma de resonancia fue aplicado en un diseño de bloques constituido por 2 condiciones (condición control y condición activación) siguiendo diseños previos sobre control inhibitorio (RUBIA, 1999: 891-896, 2000a: 13-19, 2001: 250-261). Además, una contingencia de reforzamiento según la ejecución fue aplicada a cada ensayo siguiendo un estudio de referencia (ÁVILA, 2001: 311-324). Los bloques de cada condición se presentaron de forma alternativa comenzando por la condición de control en bloques de 30 seg. El paradigma estaba constituido por 132 ensayos (66 ensayos por condición) y cada bloque comprendía 11 ensayos. Cada ensayo duró 2.72 segundos

buscando producir un mejor muestreo durante el tiempo periestimular para detectar activaciones transitorias así como sostenidas en nuestro diseño de bloques (PRICE, 2002: 36-44). Los participantes fueron instruidos para dar una respuesta a un botón con su dedo índice, izquierdo o derecho, según la dirección que marcaba una flecha. Durante la condición de activación se presentaba un círculo de color cambiante en la parte superior central de la pantalla. El círculo señalaba que su color debía ser tenido en cuenta en el sentido de inhibir la respuesta ante la flecha cuando aparecía un círculo rojo (en aproximadamente 18% de los ensayos, dos por bloque con un total de 12 ensayos de inhibición a lo largo de todo el paradigma). El color del círculo cambiaba ensayo a ensayo durante esta condición. Cada respuesta correcta a la dirección de la flecha era incentivada con una cantidad de dinero de acuerdo con el tiempo de reacción (TR) y la precisión de la respuesta: mientras más rápida era la respuesta, mayor era la recompensa. La fórmula para calcular las ganancias (E) en función del TR era $E = \left(\frac{1100}{TR}\right)^3$. Se aplicaba un castigo de 10 puntos cuando el participante fallaba en su respuesta acerca de la dirección de la flecha. Por otra parte, la falta de inhibición ante el círculo rojo llevaba a la pérdida de la mitad de los puntos acumulados hasta ese momento. Todos los sujetos completaron una versión diferente y completa de la tarea antes de la sesión de scanning para evitar efectos de aprendizaje bajo las mismas condiciones de incentivos, aunque los participantes fueron informados de que sus puntuaciones durante la práctica no se considerarían en relación a sus ganancias finales.

Adquisición de las imágenes de Resonancia Magnética funcional (RMf)

Los datos de RMf basados en el contraste BOLD (del inglés: Blood Oxygenated Level Dependent) fueron adquiridos en una 1,5 T Siemens Avanto (Erlangen, Germany). Los participantes fueron colocados en una posición supina en el escáner de RM. Sus cabezas fueron inmovilizadas con cojines para reducir los artefactos producidos por el movimiento. El paradigma fue presentado en resonancia utilizando las gafas Visuastim XGA con una resolución de 800X600 (Resonance Technologies, Inc., CA, USA), y con un sistema de dos botones de respuesta (ResponseGrip, NNL, Norway).

Una secuencia gradiente-echo T2* echo-planar RM fue utilizada para la adquisición de las imágenes funcionales (TE= 50 ms, TR= 3000 ms, flip angle= 90°, matriz= 64X64, tamaño de voxel= 3.94X3.94X6, con 5 mm de grosor y 1 mm de separación entre cortes). Se adquirieron 29 cortes axiales intercalados paralelos al plano de la comisura anterior-comisura posterior cubriendo el cerebro entero. Antes de la secuencia de RM (Resonancia Magnética) funcional se adquirió un volumen 3D anatómico usando una secuencia T1 gradiente-echo (TE= 4.9 ms, TR= 11ms, FOV= 24 cm, matriz= 226X224X166, tamaño de voxel= 1X1X1).

Análisis de los datos conductuales

Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0 para Windows, SPSS Inc., E.E.U.U.). Se aplicaron pruebas paramétricas (T-test o diseños mixtos de ANOVA) o no paramétricas (ChiSq) para los contrastes de interés según la naturaleza de los datos. El análisis de la ejecución conductual en el paradigma de resonancia se realizó con un diseño mixto con una variable intra-grupo (TR, %aciertos o ganancias obtenidas) y otra entre grupos (controles versus pacientes).

Análisis de las imágenes

Pre-procesamiento de imágenes: el preprocesado de las imágenes y los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London, UK). Todos los volúmenes funcionales fueron realineados al primer volumen funcional y corregidos por movimiento. El volumen anatómico se corregistró al primer volumen funcional y se segmentó para obtener los parámetros de normalización. Los volúmenes funcionales fueron normalizados en base a un espacio estereotáxico estándar (plantilla proporcionada por el Instituto Neurológico de Montreal), y suavizados espacialmente usando un filtro Gaussiano de 8 mm. Además, la serie temporal de la respuesta hemodinámica fue filtrada con un filtro de alta frecuencia (128 s.) para eliminar componentes de baja frecuencia.

Análisis de los datos de RMf: el análisis estadístico se realizó sobre los datos individuales y grupales usando el Modelo Lineal General (FRISTON, 1995: 45-53). Este método corrige autocorrelaciones temporales y espaciales en los datos de RMf. El análisis de grupo se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios, permitiendo inferencias a la población general. Las series temporales fueron modeladas bajo la condición de control inhibitorio usando la función de respuesta hemodinámica y su derivada temporal. Además, los parámetros fruto de la corrección de movimiento se incluyeron para cada sujeto como covariable en el análisis de efectos fijos. Las activaciones de grupo relacionadas con las condiciones de control inhibitorio se obtuvieron de un contraste t para una muestra ($p < 0.005$, sin corregir por múltiples comparaciones; umbral de extensión de $k=10$ -voxels). Las diferencias entre grupos se estudiaron con un análisis estadístico voxel a voxel de todo el volumen cerebral. Las diferencias entre grupos fueron consideradas con un umbral de significación de $p < 0.005$ (sin corregir para múltiples comparaciones, $k=10$ -voxels). Además, las hipotéticas diferencias funcionales en el córtex frontal inferior derecho fueron estudiadas con un análisis con corrección por volumen (del inglés; Small Volume Correction). Las coordenadas centrales para este análisis estaban localizadas en las coordenadas Talairach $x=41$ $y=26$ $z=11$, por ser las coordenadas de la máxima local encontrada en el córtex frontal inferior derecho en un estudio anterior (RUBIA, 2007: 1163-1177), dibujando una esfera de 10 mm de radio usando la herramienta WFU-PickAtlas (MALDJIANG, 2003: 1233-1239) para SPM5.

RESULTADOS

Resultados conductuales

Las tabla 2 muestra los estadísticos descriptivos para cada una de las variables conductuales que se consideraron. El análisis de estos datos mostró una diferencias significativa en los TR entre la condición de control y activación ($F(1,39)=54,49$, $p<0.001$), siendo más lenta en la condición de control como se esperaba. No se observaron diferencias intra-grupo en términos de precisión en la ejecución de juicios derecha-izquierda ($p>0.1$). No fueron singnificativas las diferencias entre grupos en la ejecución para ninguna de las variables dependientes conductuales: TR ($p>0.1$), ejecución en taréa de juicios derecha izquierda ($p<0.1$), inhibiciones o ganancias acumuladas ($p<0.1$).

Tabla 2. Media (Desviación Típica) para cada una de las variables conductuales en la tarea de control inhibitorio.

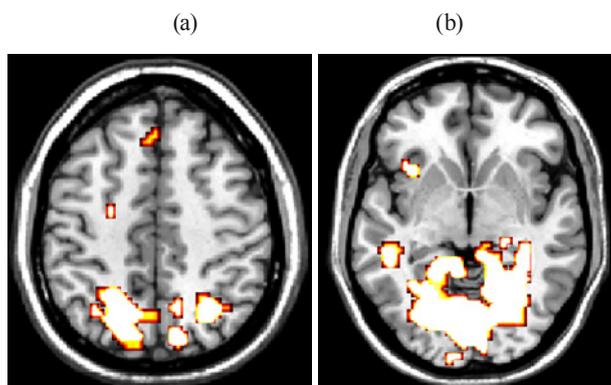
	TR-ms.*		%Errors			
	Control	Activación	Control	Activación	Inhibicion	Ganancias
Controles	350 (53)	388 (70)	0.2% (0.54)	0%	5.30% (7.94)	3425.5 (1536.46)
Pacientes	354 (68)	396 (81)	0.6% (3.38)	0.5% (1.48)	5.55% (8.87)	3497.33 (1605.82)

*Tiempo de reacción (en milisegundos) Media (Desviación Típica)

Resultados de RMf

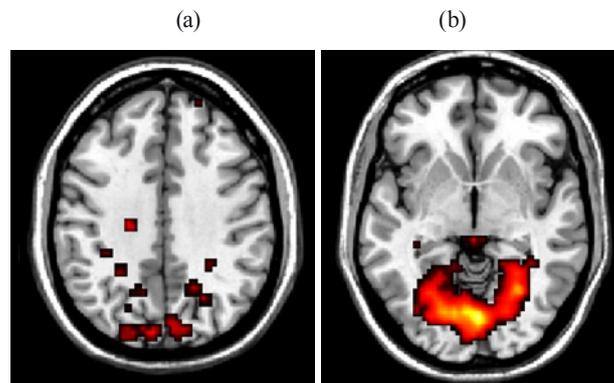
Tanto en el grupo de controles (figura 1, tabla 3) como en el grupo de dependientes a la cocaína (figura 2, tabla 4) se mostraron activaciones a nivel parieto-frontal y occipito temporal, y también a nivel de núcleo caudado ($p<0.005$, sin corregir para múltiples comparaciones) durante la tarea de control inhibitorio. Otras activaciones aparecen en las tablas 3 y 4 para el grupo de controles y pacientes, respectivamente.

Figura 1. Activaciones parieto-frontales (a) y occipito temporales (b) en el grupo de controles.



Derecha es derecha. Mapa de activación con umbrales $p<0.005$ (no corregido) y $k=10$ (número de voxels)

Figura 2. Activaciones parieto-frontales (a) y occipito-temporales (b) en el grupo de dependientes a la cocaína.



Derecha es derecha. Mapa de activación con umbrales $p < 0.005$ (no corregido) y $k=10$ (número de voxels)

Tabla 3. Áreas activadas en el grupo control durante la tarea de control inhibitorio.

Áreas	Hemisferio	x, y, z	Cluster de activación	Puntuación z
Córtex Frontal mesial/ córtex cingulado	Bilateral	0, 36, 39	47	3.38
Giro Frontal medio	Izquierdo	-39 21 27	24	3.14
	Izquierdo	-42, 48, 12	20	3.13
Giro Frontal inferior	Izquierdo	-33, 18, -6	27	2.97
Tálamo	Derecho	21, -30, 0	11	3.39
Caudado	Derecho	12, 0, 24	10	2.95
	Izquierdo	-6, -3, 15	16	2.99
Córtex premotor	Derecho	15, 3, 63	16	3.20
	Izquierdo	-27, -6, 54	15	3.56
Córtex Parietal Superior e Inferior	Derecho	26, -60, 45	111	3.98
Giro supramarginal	Derecho	57, -42, 36	36	3.52
Precúneo	Derecho	12, -57, 48	12	3.17
Córtex temporal medio	Izquierdo	-48, -39, -6	54	3.94
Córtex Estriado / Extraestriado	Bilateral	-6, -48, -3	4746	5.71
Cerebelo	Derecho	27, -39, -39	12	4.74

[x, y, z] = coordenadas MNI; k = número de voxels; Z = valor estandarizado del contraste de interés.

Tabla 4. Áreas activadas en el grupo de dependientes durante la tarea de control inhibitorio

Áreas	Hemisferio	x, y, z	Clúster de activación	Puntuación z
Giro Frontal Inferior	Derecho	30, 33, 12	76	4.40
Giro frontal superior	Derecho	21, 57, 33	12	3.13
Cortex Cingulado	Derecho	24, 3, 24	22	3.22
	Izquierdo	-21 -18 36	10	3.53
Caudado/Tálamo	Izquierdo	-33, -36, 0	19	3.17
Precúneo	Derecho	18, -57, 39	32	3.63
	Izquierdo	-15, -60, 42	20	3.74
Lóbulo Parietal Inferior	Izquierdo	-33, -54, 57	12	3.16
	Izquierdo	-36, -42, 27	29	3.48
Giro Temporal Transverso	Derecho	30, -42, 12	39	3.62
Córtex Estriado / Extraestriado	Bilateral	-3, -75, -6	3026	6.26

[x, y, z] = coordenadas MNI; k = número de voxels; Z = valor estandarizado del contraste de interés.

El análisis de las diferencias entre los grupos mostró una menor activación en el cortex frontal mesial en el grupo de pacientes, y una mayor activación de estos en el córtex frontal inferior ($p < 0.005$, no corregido, $k=10$). Otras diferencias están referenciadas en las tablas 5 y 6.

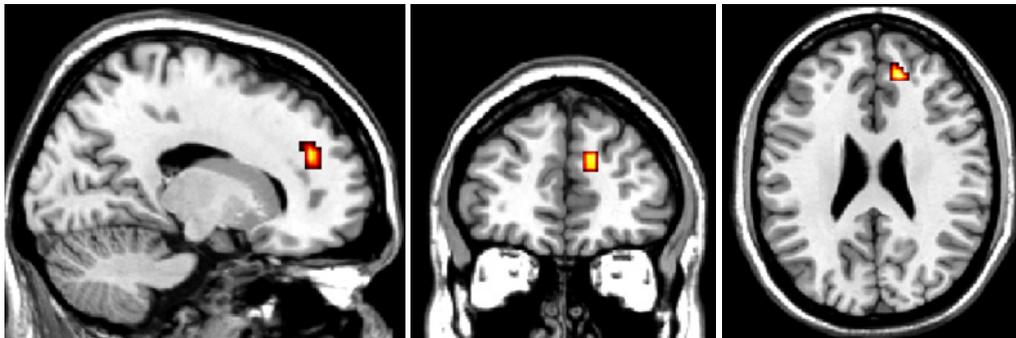
Tabla 5. Áreas con mayor activación en el grupo de controles que en el de pacientes durante la tarea de control inhibitorio.

Áreas	Hemisferio	x, y, z	Clúster de activación	Puntuación z
Giro Frontal mesial/ Giro Frontal superior	Derecho	15, 42, 24	17	3.73
Giro frontal mesial	Izquierdo	3, 36, 39	19	2.87
Giro Temporal medio	Izquierdo	-48, -33, -9	11	3.28
Cuneus/ Córtex Cingulado posterior	Bilateral	0, -60, 3	23	3.63
Cerebelo	Izquierdo	-36, -75, -39	43	3.53
	Izquierdo	-6 -63 -42	10	3.21

[x, y, z] = coordenadas MNI; k = número de voxels; Z = valor estandarizado del contraste de interés.

Activación del córtex frontal inferior en una tarea de control inhibitorio con contingencias de reforzamiento en pacientes con dependencia a la cocaína

Figura 3. Activación a nivel del córtex prefrontal mesial en el grupo control (coordenadas: $x=15, y=42, z=24$; $Z=3.76$; $p<0,001$, $k=20$ voxels).



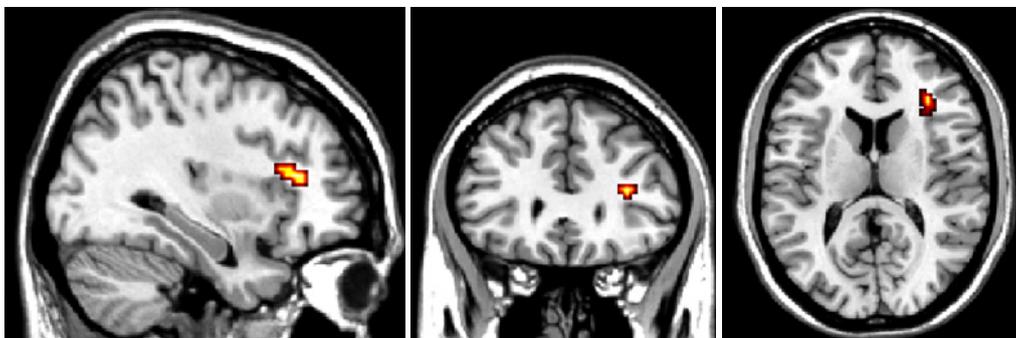
Derecha es derecha. Mapa de activación con umbrales $p<0.005$ (no corregido) y $k=10$ (número de voxels)

Tabla 6. Áreas de mayor activación en el grupo de pacientes que en el de controles durante la tarea de control inhibitorio.

Áreas	Hemisferio	x, y, z	Clúster de activación	Puntuación z
Giro frontal inferior	Derecho	33, 30, 15	18	3.58

[x, y, z] = coordenadas MNI; k = número de voxels; Z = valor estandarizado del contraste de interés.

Figura 4. Activación a nivel del córtex frontal inferior en el grupo de dependientes a la cocaína ($x=33, y=30, z=15$; $Z=3.68$; $p<0,001$, $k=22$ voxels).



Derecha es derecha. Mapa de activación con umbrales $p<0.005$ (no corregido) y $k=10$ (número de voxels)

DISCUSIÓN

El paradigma aplicado en nuestro estudio mostró la activación del circuito fronto-parietal comúnmente relacionado con diversas funciones ejecutivas (DUNCAN, 2000: 475-483), a parte de áreas occipito-temporales previamente identificadas en paradigmas de control inhibitorio aplicados en diseños de bloques (RUBIA, 2001: 250-261), tanto en el grupo control como en el grupo de dependientes a la cocaína (KAUFMAN, 2003: 7839-7843). La tarea también produjo la activación del núcleo caudado (RUBIA, 1999: 891-896) y el córtex frontal mesial y el córtex cingulado adyacente en el grupo de controles. Estos datos sostienen la existencia de una amplia red cerebral, que implica principalmente áreas parietales y frontales, así como otras regiones basales (CASEY, 2002: 237-254), que sustenta el procesamiento cerebral ante demandas de tipo ejecutivo, que también se han visto identificadas por nuestro paradigma.

La ejecución de la tarea mostró un TR más lento para la condición de control inhibitorio en relación a la condición de control, como era esperado. Sin embargo, no se manifestaron diferencias entre los grupos ni en la velocidad ni en la precisión en la ejecución de la tarea. Los resultados conductuales contrastan con los de activación cerebral. Los pacientes mostraron una activación reducida del córtex frontal mesial tal y como fue hipotetizado. Estudios previos han mostrado una reducción tanto en el volumen como la intensidad de la activación del córtex frontal mesial en pacientes con dependencia a la cocaína en relación al funcionamiento ejecutivo (HESTER, 2004: 11017-11022; KAUFMAN, 2003: 7839-7843). La activación del córtex frontal mesial se ha relacionado con procesos de inhibición motora y, también, con funciones más a nivel “metamotor” de control atencional implicadas en el control inhibitorio (RUBIA; 2001: 250-261). Su reducida activación en pacientes con dependencia a la cocaína se puede interpretar en relación al déficit en el control inhibitorio no sólo a nivel motor sino también a un nivel cognitivo más complejo, más atencional, que no deja de ser importante en funciones de tipo ejecutivas. Así, estos resultados van en la misma dirección que los observados en estudios previos.

Por otro lado, el grupo de pacientes mostró una mayor activación en el córtex frontal inferior derecho de acuerdo a nuestra hipótesis. Estudios previos habían identificado una reducción en la activación del córtex frontal inferior izquierdo en pacientes con dependencia a la cocaína en tareas go/no go (KAUFMAN, 2003: 7839-7843). Sin embargo, nosotros hipotetizamos una mayor activación en el grupo de dependientes en el caso en que no se manifestara un déficit de control inhibitorio a nivel conductual entre los grupos de participantes. El córtex frontal inferior derecho se ha identificado con el correcto control inhibitorio en diseños asociados a eventos (KONISHI, 1999: 981-991). Estudios previos habían identificado déficits de control inhibitorio en pacientes con dependencia a la cocaína (GARAVAN, 2007: 337-345; ERNST, 2005: 597-604; LYVERS, 2000:225-249). Nuestro estudio introdujo una modificación metodológica en el paradigma de resonancia al incluir incentivos por la ejecución, lo que había mostrado mejorar la ejecución en otros pacientes con un déficit por impulsividad (SHIELS, 2008: in press). Partiendo de la ausencia de diferencias en la ejecución entre los grupos, la mayor activación en el grupo de dependientes a la cocaína en el córtex frontal inferior derecho se pueda interpretar como una activación compensatoria ante dicho déficit. Algunos autores determinan que el córtex frontal inferior está implicado en funciones cognitivas de alto nivel (tales como

atención, memoria de trabajo, etc.), y no solo a nivel de dominio motor (ARON, 2003:115-116; CHAMBERS, 2006:444-455), que intervienen en procesos inhibitorios (RUBIA, 2001: 250-261). En resumen, se podría plantear que la hiperactivación a nivel de córtex frontal inferior derecho es la que permite que el grupo de dependientes a la cocaína tenga una ejecución sin diferencias significativas al grupo control.

Nosotros realizamos un ANCOVA para estudiar las diferencias entre los grupos, covariando las ganancias acumuladas al final del paradigma para cada uno de los participantes. La finalidad de este análisis fue intentar establecer el posible efecto de las contingencias sobre la ejecución. Sin embargo, dicho análisis no cambió las diferencias entre los grupos. Una posible interpretación de estos resultados podría ser que las contingencias no estuvieron directamente relacionadas con la ejecución de la tarea, y que fue la baja dificultad de la tarea en sí la que manifestó dichas diferencias. Sin embargo, el control de los efectos de las contingencias covariando por las ganancias finales acumuladas puede no ser el mejor control para dichos efectos, y un diseño de eventos donde se analizaran las contingencias y la ejecución ensayo a ensayo podría dar una mejor respuesta al efecto de los incentivos sobre la ejecución.

La literatura científica previa plantea la importancia de los procesos cognitivos como el control atencional y la inhibición conductual en el fenómeno de la adicción (EVERITT, 2005: 1481-1489; GOLDSTEIN, 2002: 1642-1652). Esta relación se explica a partir del papel motivacional de procesos como el craving o el reforzamiento en la conducta de abuso y la adicción, mientras que las diferencias en los procesos cognitivos determinarían el control sobre el impulso hacia el consumo o motivación (GARAVAN, 2007: 337-345). En consecuencia, los procesos cognitivos nos pueden ayudar a comprender mejor las posibles causas del paso del consumo recreativo al abuso, como del mantenimiento de la abstinencia en dependencias. Al mismo tiempo, las posibles interacciones entre los procesos cognitivos y motivacionales en la adicción pueden dar una respuesta más ajustada a sus relaciones con la adicción. Sin embargo, más investigación será necesaria para aclarar estas interacciones. Esta perspectiva general da soporte a la idea de que un énfasis en el tratamiento mediante la rehabilitación o adiestramiento en el control cognitivo conductual puede dar lugar a un éxito terapéutico mayor en pacientes de este tipo, particularmente bajo determinadas condiciones de dificultad y distintos reforzadores.

AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo no podría haberse llevado a cabo sin la inestimable colaboración del grupo de profesionales de la Unidad de Conductas Adictivas del Grupo San Agustín de Castellón de la Plana. También se ha favorecido de la subvención de un proyecto por el Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association. (1995) DSM-IV. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Masson.

Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J. y Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6, 115–116.

Ávila, C., Moltó, J., Segarra, P. y Torrubia, R. (1995). Sensitivity to primary or secondary reinforcers: What is the mechanism underlying passive avoidance deficits in extraverts? *Journal of Research in Personality*, 29, 373-394.

Ávila, C. y Parcet, M.A. (2000). The role of Gray's impulsivity in anxiety-mediated differences in resistance to extinction. *European Journal of Personality*, 14, 185-198.

Ávila, C. (2001). Distinguishing BIS-mediated and BAS-mediated disinhibition mechanisms: A comparison of disinhibition models of Gray and Patterson and Newman. *Journal of Personality and Social Psychology*, 80 (2), 311-324.

Barrós-Loscertales, A.R. (2007). *Visualización mediante Resonancia Magnética Estructural y Funcional de las diferencias individuales en la Sensibilidad a la Recompensa*. Tesis doctoral no publicada, Universitat Jaume I, Castellón.

Bechara, A., Dolan, S. y Hinds, A. (2002). Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*, 40, 1690-1705.

Bradshaw, J. L. (2000). *Neurodevelopmental Fronto-Striatal Disorders*. Psychology Press: London.

Casey, B. J., Trainor, R., Orendi, J. L., Schubert, A. B., Nystrom, L. E., Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Haxby, J. V., Noll, D. C., Cohen, J. D., Forman, S. D., Dahl, R. E. y Rapoport, J. L. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go/no-go task. *The Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 835–847.

Casey, B. J., Tottenham N. y Fossella, J. (2002). Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Developmental Psychobiology*, 40 (3), 237 – 254.

Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H. y cols. (2006). Executive 'brake failure' following deactivation of human frontal lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18 (3), 444–455.

- Childress, A.R., Ehrman, R.N., Wang, Z., Li, Y., Sciortino, N., Hakun, J., Jens, W., Suh, J., Listerud, J., Marquez, K., Franklin, T., Langleben, D., Detre, J. y O'Brien, C.P.(2008). Prelude to passion: limbic activation by “unseen” drug and sexual cues. *PLoS ONE*, 3(1), e1506
- Colzato, L.S., Van den Wildenberg, W. y Hommel, B. (2007). Impaired Inhibitory Control in Recreational Cocaine Users. *PLoS ONE*, 2(11), e1143.
- Dalley, J.W., Fryer, T.D., Brichard, L. y cols. (2007).Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement. *Science*, 315(5816), 1267–1270.
- Di Sclafani, V., Truran, D.L., Bloomer, C., Tolou-Shams, M., Clark, H.W., Norman, D., Hannauer, D. y Fein, G. (1998). Abstinent chronic crack-cocaine and crack-cocaine/alcohol abusers evidence normal hippocampal volumes on MRI despite persistent cognitive impairments. *Addiction biology*, 3,261–270.
- Drewe, E. A. (1975). Go/no-go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex*, 11, 8–16.
- Duncan, J. y Owen, A.M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neuroscience*, 23 (10), 475-483.
- Ernst, T., Chang, L., Oropilla, G., Gustavson, A. y Speck, O. (2000). Cerebral perfusion abnormalities in abstinent cocaine abusers: a perfusion MRI and SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 9 (2), 63–74.
- Ernst, M., Paulus, M.P. (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biological Psychiatry*, 58, 597–604.
- Everitt, B.J. y Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8, 1481–1489.
- Fillmore, M.T. y Rush, C.R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 66 (3), 265–273.
- Franklin, T.R., Acton, P.D., Maldjian, J.A., Gray, J.D., Croft, J.R., Dackis, C.A., O'Brien, C.P. y Childress, A.R. (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biological Psychiatry*, 51, 134 –142.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Poline, J.B. y cols. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2(1), 45-53.

- Garavan, H., Ross, T. J. y Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 (14), 8301–8306.
- Garavan, H. y Hester, R. (2007). The Role of Cognitive Control in Cocaine Dependence. *Neuropsychology Review*, 17, 337-345.
- Godefroy, O., Lhullier, C. y Rousseaux, M. (1996). Non-spatial attention disorder in patients with frontal or posterior brain damage. *Brain*, 119, 191–202.
- Goldstein, R.Z. y Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1642–1652.
- Hester, R., y Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate and cerebellar activity. *The Journal of Neuroscience*, 24, 11017–11022.
- Humberstone, M., Sawle, G. V., Clare, S., Hykin, J., Coxon, R., Bowtell, R., Macdonald, I. A. y Morris, P. G. (1997). Functional magnetic resonance imaging of single motor events reveals human presupplementary motor area. *Annals of neurology*, 42(4), 632–637.
- Jentsch, J.D. y Taylor, J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 146, 373-390.
- Kaufman, J., Ross, T. J., Stein, E. A. y Garavan, H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a go/no-go task as revealed by event-related fMRI. *The Journal of Neuroscience*, 23 (21), 7839–7843.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. y Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122 (5), 981-991.
- Leimkuhler, M. E. y Mesulam, M. M. (1985). Reversible go/no-go deficits in a case of frontal lobe tumor. *Annals of neurology*, 18, 617–619.
- López-Ibor Aliño, J.J., Valdés Miyar, M. (2002). DSM-TR-IV: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales texto revisado*. Barcelona : Masson.
- Luman, M., Oosterlaan, J. y Sergeant, J.A. (2005). The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: A review and theoretical appraisal. *Clinical Psychology Review*, 25 (2), 183-213.

- Lyvers, M. (2000). "Loss of control" in alcoholism and drug addiction: a neuroscientific interpretation. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8(2), 225–249.
- Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Burdette, J.B. y cols. (2003). An Automated Method for Neuroanatomic and Cytoarchitectonic Atlas-based Interrogation of Fmri Data Sets. *Neuroimage*, 19, 1233-1239.
- Matochik, J.A., London, E.D., Eldreth, D., Cadet, J.L. y Bolla, K.I. (2003). Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *NeuroImage* 19, 1095-1102.
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H. y Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a go/no-go response inhibition task. *Human Brain Mapping*, 12(3), 131–143.
- Mitchell, J.T. y Nelson-Gray, R.O. (2006). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults: Relationship to Gray's Behavioral Approach System. *Personality and Individual Differences*, 40(4), 749-760.
- Newman, J.P. y Lorenz, A.R. (2003). Response modulation and emotion processing: Implication for psychopathy and other dysregulatory psychopathology. En R.J. Davidson, K. Scherer y H.H. Goldsmith (Eds.), *Handbook of Affective Sciences* (904-929). Oxford: University Press.
- Nigg, J.T. (2000). On Inhibition/Disinhibition in Developmental Psychopathology: Views From Cognitive and Personality Psychology and a Working Inhibition Taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126 (2), 220-246.
- Patterson, C.M., Kosson, D.S. y Newman, J.P. (1987). Reaction to punishment, reflectivity, and passive avoidance learning in extraverts. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52, 565-575.
- Pickering, A.D., Díaz, A. y Gray, J.A. (1995). Personality and reinforcement: An exploration using a maze learning task. *Personality and Individual Differences*, 18, 541-558.
- Price, C.J., Veltman, D.J., Ashburner, J. y cols. (2002). The critical relationship between the timing of stimulus presentation and data acquisition in blocked designs with fMRI. *Neuroimage*, 10, 36-44.
- Ray Li, C., Huang, C., Yan, P., Bhagwagar, Z., Milivojevic, V. y Sinha, R. (2007). Neural Correlates of Impulse Control During Stop Signal Inhibition in Cocaine-Dependent Men. *Neuropsychopharmacology*, 1-9.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Bullmore, E. T., Brammer, M., Williams, S. C. R., Simmons, A. y Andrew, C. (1997). Neuronal substrate of inhibitory control: A fMRI study. *NeuroImage*, 5, S113.

Rubia, K., Overmeyer, S. O., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S., Simmons, A., Andrew, C. y Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in Attention Deficit Hyperactivity Disorder during higher order motor control: A study with fMRI. *The American Journal of Psychiatry*, 156(6), 891–896.

Rubia, K., Overmeyer, S. O., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S., Simmons, A., Andrew, C. y Bullmore, E. T. (2000a). Frontalisation with age: Mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24, 13–19.

Rubia, K., Russell, T. A., Taylor, E., Bullmore, E. T., Brammer, M., Williams, S. C. R., Simmons, A., Andrew, C. y Sharma, T. (2000b). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophrenia Research*, in press.

Rubia, K., Taylor, E., Smith, A., Oksanen, H., Overmeyer, S., Bullmore, E. T. y Newman, S. (2000c). Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *The British Journal of Psychiatry*, in press.

Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S. y cols. (2001). Mapping Motor Inhibition: Conjunctive Brain Activations across Different Versions of Go/No-Go and Stop Tasks. *Neuroimage*, 13, 250-261.

Rubia, K., Smith, A.B., Taylor, E. y Brammer, M. (2007). Linear Age-Related Functional Development of Right Inferior Fronto-Striato-Cerebellar Networks During Response Inhibition and Anterior Cingulate During Error-Related Processes. *Human Brain Mapping*, 28, 1163-1177.

Shiels, K., Hawk Jr, L.W., Lysczek, C.L., Tannock, R., Pelham Jr, W.E., Spencer, S.V., Gangloff, B.P. y Waschbusch, D.A. (2008). The effects of incentives on visual-spatial working memory in children with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, in press.

Verfaellie, M. y Heilman, K. M. (1987). Response preparation and response inhibition after lesions of the medial frontal lobe. *Archives of Neurology* 44(12), 1265–1271.

Wechsler, D. (2001). Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III(WAIS-III). Madrid:TEA Ediciones.