



Revisión

Consumo de cocaína y daño neuropsicológico. Implicaciones clínicas

Agustín Madoz-Gúrpide^{a,*}, Enriqueta Ochoa Mangado^b y Begoña Martínez Pelegrín^c

^a Centro de Salud Mental de San Blas, Madrid, España

^b Servicio de Psiquiatría, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Unidad de Daño Cerebral, Clínica Mediterránea de Neurociencias, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2008

Aceptado el 9 de julio de 2008

On-line el 4 de febrero de 2009

Palabras clave:

Cocaína

Neuropsiquiatría

Test neuropsicológico

Daño neuropsicológico

Funciones cognitivas

Tareas cognitivas

Rendimiento cognitivo

RESUMEN

El consumo de cocaína es un problema de interés mundial, no sólo por la alta prevalencia de su presentación, sino también por las graves repercusiones médicas y sociales que conlleva. El cerebro es uno de los órganos más directamente afectados por el consumo de cocaína, que causa en él daño vascular pero sobre todo alteraciones en receptores y neuromoduladores que tienen una grave repercusión en el funcionamiento cognitivo del paciente. Estas alteraciones tienen un papel esencial en la conducta social del individuo y en su funcionamiento diario, así como en la perpetuación de la adicción y en el pronóstico evolutivo. Condiciona, además, los resultados terapéuticos y el tipo de intervención de manera definitiva. Este trabajo trata de resumir y actualizar las evidencias existentes en torno al daño neuropsicológico causado por el consumo de cocaína, su impacto funcional e implicaciones clínicas, así como la cuestionada reversibilidad con la abstinencia continuada.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Use of cocaine and neuropsychological damage. Clinical implications

ABSTRACT

The use of cocaine is a worldwide problem, not only because of its high prevalence but also because of the serious medical and social repercussions. The brain is one of the organs more directly affected by the consumption of cocaine. It provokes vascular damage, but especially alterations at the level of receptors and neuromodulators, that have severe repercussion on cognitive functioning. These alterations play an essential role in the social conduct of the individual and in his daily functioning, as well as in the perpetuation of the addiction and prognosis. Moreover, they determine the therapeutic results and the model of psychological intervention on a definitive way. This work tries to summarize and update the existing evidences concerning the neuropsychological damage provoked by the consumption of cocaine, its functional impact and clinical implications, as well as the questioned reversibility with the continued abstinence.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Cocaine

Neuropsychiatry

Neuropsychological test

Neuropsychological damage

Cognitive functioning

Cognitive task

Cognitive performance

Contents

Introducción.....	556
Daño cerebral.....	556
Implicaciones clínicas.....	556
Sistemas de neurotransmisores.....	556
Funciones cognitivas afectadas por el consumo crónico de cocaína.....	556
Abstinencia a cocaína y funciones cognitivas.....	557
Conclusiones.....	558
Financiación.....	558

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amagur@yahoo.com (A. Madoz-Gúrpide).

Introducción

El consumo de cocaína es un problema de interés mundial que acarrea graves repercusiones físicas, psíquicas y sociolaborales. La estimación mundial de población consumidora de cocaína durante la última década se aproxima a los 14 millones de personas (el 0,34% de la población mundial entre los 15 y los 64 años)¹. La prevalencia de consumo habitual en Europa es de más de 12 millones de personas (el 4% de la población adulta). En los últimos 12 meses, 4,5 millones de europeos habrían consumido cocaína, y cerca de 2 millones en el último mes. Es, tras el cannabis, la droga ilegal de más consumo en la Unión Europea². En España se dan las mayores tasas de consumo de Europa (el 3% en 2005), superando las de Estados Unidos¹. El 40,5% de las solicitudes de tratamiento lo fueron por la cocaína, sólo levemente por debajo de las motivadas por opioides.

Daño cerebral

De entre los órganos que pueden verse afectados por el consumo de cocaína destaca de manera especial el cerebro. El daño en este órgano puede producirse a diferentes niveles y por diversos mecanismos³. El más obvio es consecuencia del efecto vascular directo (isquemia principalmente, más raramente hemorragia) de la sustancia⁴⁻⁶. También puede causar daño vascular indirecto por elevación de la presión arterial o por incremento de la agregación plaquetaria, entre otros⁷. El consumo crónico produce, además, daño metabólico neuronal^{8,9}. De una manera más mediata el consumo de cocaína va alterando progresivamente el equilibrio de los neurotransmisores y los neuroreceptores, con lo que produce cambios y neuroadaptaciones moleculares en los diferentes sistemas, con la consiguiente repercusión funcional¹⁰⁻¹³.

Implicaciones clínicas

El conocimiento de las alteraciones neuropsicológicas del consumo de cocaína es especialmente importante tanto para entender la dinámica del paciente consumidor como para el desarrollo de los programas de prevención y tratamiento¹⁴. Los fallos cognitivos afectan al funcionamiento diario del paciente en su entorno social y laboral. También tienen una gran relevancia en el desarrollo del proceso adictivo. Así, la impulsividad y el deterioro de la función cognitiva se han relacionado con la recaída^{13,15-17}, al igual que la tendencia a perseverar con independencia de las contingencias¹⁸ y la incapacidad para procesar errores y aprender de ellos¹⁹. Algunos autores proponen el empleo de pruebas neuropsicológicas como predictores de mayor riesgo de recaída²⁰. El conocimiento del daño neuropsicológico y de la posible cronicidad del deterioro, aun a pesar de la abstinencia prolongada, tiene un papel pronóstico relevante, y se debe tener en cuenta siempre en la valoración de este grupo de pacientes. Este daño cerebral también influye de manera decisiva en la clínica psiquiátrica que acompaña a esta adicción, así como en la evolución de otros trastornos no psiquiátricos (por ejemplo, cumplimiento terapéutico para el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Un aspecto de especial interés es el estudio del fracaso de las terapias psicológicas de corte cognitivo-conductual (que son las mayoritariamente empleadas en el tratamiento de las adicciones). El conocimiento de los daños neuropsicológicos referidos ha confirmado la necesidad de adaptar dichas terapias al funcionamiento real del paciente^{17,21-23}.

Sistemas de neurotransmisores

En este sentido, es el sistema dopaminérgico el más habitualmente relacionado con el consumo de cocaína, en especial las vías situadas en el lóbulo frontal²⁴, pero sin olvidar las existentes en otras regiones del sistema nervioso central. La cocaína es un potente inhibidor de la recaptación de dopamina al unirse a la proteína transportadora. Produce, además, efectos directos en la liberación de dopamina en las sinapsis, causando una hipersensibilidad de los receptores D1 y D2 en la membrana postsináptica²⁵. Asimismo, se han señalado efectos del consumo de cocaína en los sistemas serotoninérgico, noradrenérgicos, GABAérgicos, opioides y glutamatérgicos, que a su vez pueden revertir en alteraciones del sistema dopaminérgico por las acciones moduladoras que sobre éste ejercen dichos sistemas^{26,27}.

Hay numerosos estudios que señalan la afección de estructuras corticales por el consumo de cocaína, así como la relación que guardan estas áreas cerebrales con las funciones cognitivas²⁸. De manera particular, en los últimos años la atención se ha centrado en el estudio de las funciones ejecutivas y los lóbulos prefrontales²⁹⁻³¹. Las funciones ejecutivas son un grupo de habilidades superiores de organización e integración que poseen una base neuroanatómica asociada con diferentes circuitos neuronales que implican al córtex prefrontal. Entre estas funciones se incluyen las capacidades de anticipación y establecimiento de metas, diseño de planes y programas, autorregulación y supervisión de las tareas, la efectiva ejecución y *feedback*, inhibición de conductas, juicio y razonamiento abstracto, así como la formación de conceptos³². Entre otras funciones frontales encontramos la fluencia verbal y visual, así como la selección de estrategias necesarias para un correcto aprendizaje³³.

El lóbulo prefrontal es una región cerebral básica para el correcto desarrollo de estas tareas³⁴⁻³⁶. Tres regiones especialmente importantes^{13,30,37,38}. El córtex orbitofrontal media en los efectos de recompensa de la cocaína, así como en la toma de decisiones y comportamientos compulsivos^{24,36,39-42}, mediante el control inhibitorio que elimina los estímulos irrelevantes. La corteza dorsolateral integra la información sensorial con la procedente del sistema límbico y el córtex paralímbico, esto es, integra las emociones con las sensaciones. Es esencial para la organización temporal de las acciones que están dirigidas hacia una meta, incluyendo entre otras funciones relacionadas, la planificación, la conceptualización y categorización, la memoria de trabajo y la resolución de problemas guiada por resultados³⁶. La corteza paralímbica aporta el elemento motivacional a la acción^{34,36,43}. Estas 3 regiones del córtex prefrontal se encuentran alteradas con el consumo crónico de cocaína^{44,45}.

Los circuitos dopaminérgicos frontales median los aspectos cognitivos, motores y emocionales de la conducta humana. La afectación de cada uno de ellos condiciona una alteración funcional determinada³⁶. El circuito cingular anterior está implicado en la motivación y el mantenimiento de la atención. La lesión del circuito frontal dorsolateral produce el síndrome disejecutivo, y la del circuito motor genera enlentecimiento motor. El circuito oculomotor se relaciona con alteraciones en la búsqueda visual, y la afectación del circuito frontal orbitolateral se manifiesta en la incapacidad para el control de los impulsos y desajuste social⁴⁶.

Funciones cognitivas afectadas por el consumo crónico de cocaína

El consumo crónico de cocaína causa alteraciones en los circuitos dopaminérgicos frontales, lo que se manifiesta en un deterioro funcional que el paciente experimenta en el día a día.

Reflejo de dicho deterioro son los rendimientos alterados en las pruebas neuropsicológicas que se emplean en la medición de las funciones cognitivas.

Son numerosas las referencias en la bibliografía sobre alteraciones en las funciones cognitivas relacionadas con el consumo de cocaína^{47,48}; el estudio de estos daños es un fenómeno que requiere de aproximaciones complejas desde la neuropsicología práctica y experimental²⁹.

Los datos más significativos, de manera resumida, implican peores rendimientos de los esperados en la respuesta inhibitoria relacionadas con tareas de Go/noGo; alteraciones en la respuesta inhibitoria de supresión de procesamiento⁴⁹; bajo rendimiento en atención, fluencia, almacenamiento de la nueva información¹⁴; fallos en la solución de problemas, cambio conceptual, habilidades perceptivas y espaciales; alteración en la velocidad motora, velocidad de procesamiento de la información y memoria, y fallos de memoria y abstracción^{13,25} y en tareas tipo Iowa Gambling Task (IGT)⁴³. Se ha apuntado a que el daño en tareas de ejecución se produciría no tanto por el proceso ejecutivo en sí, sino sobre todo por la incapacidad para inhibir respuestas y estímulos inapropiados⁵⁰.

Horner²³ realizó en 1999 una revisión bibliográfica sobre el consumo crónico de cocaína y su efecto en la atención, concluyendo, a modo de resumen, que se aprecian fallos en atención selectiva y mantenida, y en velocidad de procesamiento, y que quedan dudas del efecto en la atención dividida. En un estudio de 15 consumidores de cocaína recientemente abstinentes frente a 15 sujetos control, Cunha et al¹⁴ encuentran alteraciones significativas en atención, fluencia verbal, memoria visual, funciones ejecutivas, memoria verbal y capacidad de aprendizaje, con peor rendimiento en el grupo de consumidores. Ersche et al¹⁸ llevan a cabo un estudio comparativo entre 4 grupos diferenciados de consumidores, uno de ellos de cocaína (n = 27), y un grupo control (n = 25). Encuentran una significativa mayor tendencia a la perseveración en el grupo de pacientes cocainómanos crónicos. Goldstein et al⁵¹ realizan un estudio con una batería de 20 pruebas neuropsicológicas en un grupo de 42 cocainómanos y 112 sujetos de comparación (72 no consumidores y 40 alcohólicos). Encuentran, como datos más destacados para el grupo de cocainómanos, daños en la memoria visual y verbal, atención y función ejecutiva, no de gran intensidad pero sí suficientes para causar importante disfuncionalidad. El mismo grupo, en un estudio posterior en que comparan a 16 consumidores y 13 sujetos sanos, encuentra fallos en las tareas motivacionales y asociadas con recompensa. Los autores relacionan este daño con la afectación de los circuitos de recompensa corticolímbicos⁴⁰. Hester et al⁵² encuentran, en una comparación de 15 consumidores de cocaína y 15 no consumidores, fallos en tareas Go/noGo, que se agudizaban con el nivel de exigencia creciente al que se sometía a la memoria de trabajo⁵². El mismo grupo encuentra también peor rendimiento en tareas atencionales tipo Stroop⁵³, así como peor control inhibitorio y aprendizaje de errores⁵⁴. Jovanovski et al⁵⁵ realizan un análisis por el tamaño del efecto (o metaanálisis si era posible); finalmente reunieron 481 pacientes consumidores crónicos de cocaína y 586 sujetos sanos. Encuentran la mayor repercusión del consumo de cocaína en medidas de atención, moderados efectos en memoria visual y de trabajo, y efectos menores en fluencia verbal. En tareas ejecutivas indican que los cocainómanos realizan peor que los controles aquellas que suponen mayor exigencia, sin encontrar apenas diferencias en tareas de baja exigencia. Verdejo-García et al⁵⁶ comparan el funcionamiento en diversas tareas entre cocainómanos (n = 39) y heroínómanos (n = 25). En aquellas más sencillas y que miden sobre todo impulsividad y habilidades motoras, el fallo es más llamativo para cocaína que para heroína. Ambas sustancias por igual implican fallos en pruebas más complejas como Iowa Test

Gambling. En otro estudio, el mismo grupo propone que hay 4 componentes, dentro de las funciones ejecutivas, que se encuentran alterados en el grupo conjunto de adictos en comparación con controles no consumidores. Dos de dichos componentes, la capacidad de inhibición y la flexibilidad para el cambio, se encuentran significativamente más alterados en consumidores de cocaína que en quienes consumen heroína⁵⁷. Se han señalado también fallos en el procesamiento de los errores y en el manejo de sus consecuencias¹⁹.

Todos estos fallos son compatibles con el conocimiento neurofisiológico y neuroanatómico de la acción de la cocaína. Además de la afectación de los lóbulos frontales, también se ha visto que la cocaína actúa y promueve alteraciones en regiones del hipocampo, con lo que se modifican los mecanismos de potenciación a largo plazo que están involucrados en el procesamiento de los nuevos aprendizajes y la memoria¹⁴.

No todas las funciones se dañarían con la misma intensidad. Jovanovski et al⁵⁵ señalan que el mayor daño se produce en medidas de atención, algo más leve en memoria de trabajo y memoria visual, y mínimo daño en fluencia verbal. En cualquier caso, el daño neuropsicológico, a pesar de no ser tan severo como en otras enfermedades psiquiátricas⁵¹, tendría una importancia fundamental para explicar la evolución de estos pacientes. En este sentido, parece existir una cierta relación entre gravedad del consumo de cocaína y deterioro cognitivo^{34,48,58}. La gravedad de la adicción a cocaína, medida como años de consumo, cantidad diaria y frecuencia, es un factor importante relacionado con un daño neuropsicológico más marcado⁵⁹. De manera general, cabe señalar que parece que el deterioro cognitivo es más marcado para las tareas no cotidianas que requieren un esfuerzo extra, así como para aquellas dependientes del contexto⁴⁴.

Abstinencia a cocaína y funciones cognitivas

Sin embargo, son pocas las publicaciones que abordan la evolución de esos daños neuropsicológicos con la abstinencia a la cocaína. Los datos que se ofrecen son incluso contradictorios.

Bolla et al⁶⁰, en una muestra de 13 cocainómanos que llevan 25 días abstinentes frente a un grupo control, encuentran peor funcionamiento en tarea de toma de decisiones tipo Iowa. En otra publicación con el mismo diseño (n = 30) y tiempo de abstinencia, no encuentran diferencias significativas en el test de Stroop de inhibición de estímulos³⁴, pero sí en función ejecutiva, velocidad psicomotora y visopercepción. Este mismo grupo compara los efectos aislados de cocaína y alcohol frente al uso concomitante, y concluye que el daño es aditivo y supera al de cada sustancia por separado, sin que se observe mejoría a las 4 semanas en los grupos que consumen cocaína, en tareas de memoria verbal, aprendizaje (incluye atención, planificación, flexibilidad mental), capacidades visoperceptivas y visoconstructivas, y velocidad psicomotora¹⁵. Beatty et al⁴⁷, en un estudio de 3-5 semanas de abstinencia, advierten un peor rendimiento en memoria de trabajo, aprendizaje, solución de problemas y abstracción y velocidad motora. Fein et al⁶¹, en un estudio, también transversal, tras 6 semanas de abstinencia en que comparan 17 cocainómanos, 29 consumidores de cocaína y alcohol, y 20 sujetos no consumidores, encuentran peor funcionamiento en atención, función ejecutiva, procesamiento espacial, memoria retardada, cálculo y tiempo de reacción, sin diferencias entre cocainómanos y cocainómanos-alcohólicos.

Pocos grupos han realizado estudios longitudinales. Algunos trabajos iniciales con este tipo de diseño, citados por Di Sclafani et al⁵⁸, con muestras pequeñas (16 a 37 sujetos) y seguimientos cortos (máximo de 45 días), encontraron cierta mejoría en funciones motoras, pero persistencia de daño en capacidades

como memoria y concentración. Bauer⁶² realiza un estudio con 28 pacientes dependientes de cocaína frente a grupo control normal y otro de alcohólicos. Encuentra peor respuesta en tiempo de reacción en pruebas de atención dividida visual y auditiva, que no se corrige con 3 meses de abstinencia. Di Sclafani et al⁵⁸ (continuando el trabajo de Fein et al⁶¹) realizan un estudio longitudinal de seguimiento de 20 sujetos consumidores de cocaína, a los que valoran con la batería MicroCog a las 6 semanas y luego a los 6 meses frente a grupo control. Aunque las puntuaciones mejoran con la abstinencia, no llegan a observar, salvo en memoria inmediata, cambios significativos, y concluyen que los déficits son graves y persistentes. No obstante, la alta tasa de recaídas hace que suplan parte de su muestra por sujetos nuevos.

En un artículo específico sobre la atención, Horner revisa publicaciones anteriores, sin poder llegar a conclusiones claras. Algunas de sus referencias hablan de normalidad en medidas de atención a los 7 meses de la abstinencia. Otras, sin embargo, indican que el daño se mantiene a pesar de 3 meses de abstinencia^{23,58}.

Las publicaciones realizadas hasta la fecha sobre abstinencia y evolución del daño cognitivo, aun sin ser de ninguna manera concluyentes, sí parecen apuntar a la persistencia de al menos una parte del deterioro cognitivo, a diferencia de lo encontrado en otras adicciones. En cualquier caso, cabe señalar una serie de limitaciones en los trabajos referidos anteriormente, entre ellas las relacionadas con el tamaño muestral, en general demasiado pequeño, que limita la fiabilidad de los datos extraídos, así como la posibilidad de establecer generalizaciones. Esto se complica además con la alta tasa de abandono del tratamiento y el gran porcentaje de recaída que presenta este tipo de pacientes^{13,58}. Otra limitación es la escasez de estudios que realizan un seguimiento longitudinal. Además, los pocos que se encuentran presentan una duración breve del seguimiento, no mayor de 6 meses^{23,58,61,62}. Esto hace difícil valorar la evolución del cambio, algunos de los cuales podrían necesitar meses para su constatación. Entre los posibles factores de confusión no convenientemente estudiados están la situación cognitiva premórbida, el método de constatación de la abstinencia, las enfermedades física o psiquiátrica previas (en especial ansiedad y depresión^{58,62}), el policonsumo²³, así como la cantidad, la frecuencia y la duración del consumo. En este sentido Bolla et al⁶³ señalan que la cantidad de sustancia, más que la frecuencia y la duración del consumo, se relaciona con el daño cognitivo. Di Sclafani et al⁵⁸, por el contrario, encuentran que cantidad y duración del consumo marcan el daño cognitivo.

Conclusiones

El consumo de cocaína causa alteraciones cerebrales en los neuromoduladores y receptores, especialmente en los sistemas dopaminérgicos. De manera particular, este daño repercute en la corteza prefrontal, donde residen, entre otras funciones cognitivas, las ejecutivas. Estas alteraciones se relacionan con fallos en las pruebas de rendimiento neuropsicológico, que no son sino la expresión de la pérdida de funcionalidad que el paciente experimenta en su vida diaria. Prácticamente se han demostrado alteraciones en todas las funciones cognitivas exploradas, y de manera especialmente clara en las funciones ejecutivas. Dichos fallos no son todos de igual intensidad ni tampoco alcanzan la gravedad de otras enfermedades psiquiátricas o neurológicas, pero sí son suficientes para explicar la disfuncionalidad general de estos pacientes. Se manifiestan de manera más clara en tareas que supongan cierta exigencia, que no son habituales para el sujeto y que dependen del contexto. Parece comprobado que la gravedad

del consumo, medida como su frecuencia, cantidad de sustancia y años de duración de la adicción, repercute directamente en el daño cerebral. A diferencia de lo que sucede con otras dependencias, en el caso de la cocaína no queda claro que la abstinencia prolongada de la sustancia permita la recuperación plena de las funciones afectadas.

Las repercusiones del daño cerebral son importantes tanto en el funcionamiento diario como en el propio proceso adictivo y el pronóstico del tratamiento. Se admite que dichas alteraciones guardan interés pronóstico sobre la evolución de la adicción. Asimismo, se han establecido relaciones explicativas entre la impulsividad, la tendencia a la perseveración y la incapacidad de aprendizaje de los errores con la recaída en el consumo, y se ha propuesto que las alteraciones neuropsicológicas serían un buen criterio predictor de riesgo. La falta de adaptación a estos fallos cognitivos de las psicoterapias, especialmente las de corte cognitivo-conductual, explicaría en parte su fracaso. Otros aspectos esenciales del tratamiento, como la falta de cumplimiento terapéutico (no sólo para el seguimiento psiquiátrico, sino también para el de otros procesos comórbidos), también se relacionarían con estas alteraciones. En cualquier caso, es especialmente importante valorar este tipo de daño para el correcto tratamiento del paciente cocainómano.

Financiación

Este artículo forma parte de un proyecto de investigación financiado parcialmente por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Proyecto MSC-2005/465 financiado por DGPNSD.

Bibliografía

1. United Nations Office of Drugs and Crime. Informe Mundial sobre las Drogas 2007.
2. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Anual 2007: El problema de la drogodependencia en Europa. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas; 2007.
3. Majewska MD. Cocaine addiction as a neurological disorder: implications for treatment. *NIDA Res Monogr*. 1996;163:1–26.
4. Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, Lu PH, Foster JA, Mintz J, et al. Magnetic resonance imaging evidence of "silent" cerebrovascular toxicity in cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1203–11.
5. Gottschalk PC, Kosten TR. Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68:95–104.
6. Herning RI, King DE, Better W, Cadet JL. Cocaine dependence. A clinical syndrome requiring neuroprotection. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;825:323–7.
7. Kosten TR, Tucker K, Gottschalk PC, Rinder CS, Rinder HM. Platelet abnormalities associated with cerebral perfusion defects in cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 2004;55:91–7.
8. Ernst T, Chang L, Oropilla G, Gustavson A, Speck O. Cerebral perfusion abnormalities in abstinent cocaine abusers: a perfusion MRI and SPECT study. *Psychiatry Res*. 2000;99:63–74.
9. Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, et al. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse*. 1992;11:184–90.
10. Chang L, Mehlinger CM, Ernst T, Melchor R, Myers H, Forney D, et al. Neurochemical alterations in asymptomatic abstinent cocaine users: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 1997;42:1105–14.
11. Nogueira L, Kalivas PW, Lavin A. Long-term neuroadaptations produced by withdrawal from repeated cocaine treatment: role of dopamine receptors in modulating cortical excitability. *J Neurosci*. 2006;26:12308–13.
12. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Schlyer D, Shiue CY, Alpert R, et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry*. 1990;147:719–24.
13. Block RI, Erwin WJ, Ghoneim MM. Chronic drug use and cognitive impairments. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;73:491–504.
14. Cunha PJ, Nicastrí S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. [Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26:103–6.
15. Bolla KI, Funderburk FR, Cadet JL. Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology*. 2000;54:2285–92.

16. Li CS, Milivojevic V, Kemp K, Hong K, Sinha R. Performance monitoring and stop signal inhibition in abstinent patients with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2006;85:205–12.
17. Aharonovich E, Nunes E, Hasin D. Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2003;71:207–11.
18. Ersche KD, Roiser JP, Robbins TW, Sahakian BJ. Chronic cocaine but not chronic amphetamine use is associated with perseverative responding in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197:421–31.
19. Franken IH, Van Strien JW, Franzek EJ, Van de Wetering BJ. Error-processing deficits in patients with cocaine dependence. *Biol Psychol*. 2007;75:45–51.
20. Streeker CC, Terhune DB, Whitfield TH, Gruber S, Sarid-Segal O, Silveri MM, et al. Performance on the Stroop predicts treatment compliance in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:827–36.
21. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81:313–22.
22. Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC, et al. Thalamo-cortical dysfunction in cocaine abusers: implications in attention and perception. *Psychiatry Res*. 2007;155:189–201.
23. Horner MD. Attentional functioning in abstinent cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1999;54:19–33.
24. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10:318–25.
25. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Gattley SJ, Logan J. [(11)C]Cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl Med Biol*. 2001;28:561–72.
26. Castellano C, Cestari V, Ciamei A. NMDA receptors and learning and memory processes. *Curr Drug Targets*. 2001;2:273–83.
27. Cunningham KA, Callahan PM. Neurobehavioral pharmacology of cocaine: role for serotonin in its locomotor and discriminative stimulus effects. *NIDA Res Monogr*. 1994;145:40–66.
28. Verdejo-García A, Perez-García M, Sanchez-Barrera M, Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Rio M. [Neuroimaging and drug addiction: neuroanatomical correlates of cocaine, opiates, cannabis and ecstasy abuse]. *Rev Neurol*. 2007;44:432–9.
29. Verdejo-García AJ, Lopez-Torrecillas F, Aguilar DA, Perez-García M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav*. 2005;30:89–101.
30. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1642–52.
31. Spinella M. Relationship between drug use and prefrontal-associated traits. *Addict Biol*. 2003;8:67–74.
32. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4.ª ed. New York: Oxford University Press; 2004.
33. Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:250–7.
34. Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:456–64.
35. Bolla KI, Cadet JL, London ED. The neuropsychiatry of chronic cocaine abuse. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10:280–9.
36. Jodar-Vicente M. Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Rev Neurol*. 2004;39:178–82.
37. Verdejo-García A, Rivas-Perez C, Lopez-Torrecillas F, Perez-García M. Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addict Behav*. 2006;31:1373–82.
38. Winstanley CA. The orbitofrontal cortex, impulsivity, and addiction: probing orbitofrontal dysfunction at the neural, neurochemical, and molecular level. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:639–55.
39. Everitt BJ, Hutcheson DM, Ersche KD, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. The orbital prefrontal cortex and drug addiction in laboratory animals and humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:576–97.
40. Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, Zhang L, Cottone LA, Maloney T, et al. Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *Am J Psychiatry*. 2007;164:43–51.
41. Stalnaker TA, Roesch MR, Calu DJ, Burke KA, Singh T, Schoenbaum G. Neural correlates of inflexible behavior in the orbitofrontal-amygdalar circuit after cocaine exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:598–609.
42. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004;55:11–29.
43. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*. 2001;39:376–89.
44. Aron JL, Paulus MP. Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. *Addiction*. 2007;102(Suppl 1):33–43.
45. Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, et al. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience*. 2007;144:1153–9.
46. Adinoff B, Devous MD, Best SM, George MS, Alexander D, Payne K. Limbic responsiveness to procaine in cocaine-addicted subjects. *Am J Psychiatry*. 2001;158:390–8.
47. Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1995;37:247–53.
48. Ardila A, Rosselli M, Strumwasser S. Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *Int J Neurosci*. 1991;57:73–9.
49. Brown-dyke JN, Tucker KA, Woods SP, Beauvais J, Cohen RA, Gottschalk PC, et al. Examining the effect of cerebral perfusion abnormality magnitude on cognitive performance in recently abstinent chronic cocaine abusers. *J Neuroimaging*. 2004;14:162–9.
50. Fillmore MT, Rush CR. Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66:265–73.
51. Goldstein RZ, Leskovan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 2004;42:1447–58.
52. Hester R, Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci*. 2004;24:11017–22.
53. Hester R, Dixon V, Garavan H. A consistent attentional bias for drug-related material in active cocaine users across word and picture versions of the emotional Stroop task. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81:251–7.
54. Hester R, Simoes-Franklin C, Garavan H. Post-error behavior in active cocaine users: poor awareness of errors in the presence of intact performance adjustments. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:1974–84.
55. Jovanovski D, Erb S, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27:189–204.
56. Verdejo-García AJ, Perales JC, Perez-García M. Cognitive impulsivity in cocaine and heroin polysubstance abusers. *Addict Behav*. 2007;32:950–66.
57. Verdejo-García A, Perez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190:517–30.
58. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66:161–71.
59. Sim ME, Lyoo IK, Streeker CC, Covell J, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, et al. Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:2229–37.
60. Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*. 2003;19:1085–94.
61. Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend*. 2002;68:87–93.
62. Bauer LO. Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. *NIDA Res Monogr*. 1996;163:66–93.
63. Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11:361–9.