

ANEXO IV

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD 2ª ANUALIDAD 3ª ANUALIDAD FINAL

Número Expediente: 20111040

Investigador Principal: Alfonso Roberto Barrós Loscertales

Otros Investigadores:

César Ávila Rivera, DNI: 36972512N; Doctor en Psicología; Catedrático de Psicología.

Juan José Llopis Llacer, DNI: 18914551-H; Doctor en Medicina; Profesor Asociado de la Universitat Jaume I.

Juan Carlos Bustamante Fernandiz; X-3624154-K; Doctor en Psicología; Profesor Ayudante Doctor. Universidad de Zaragoza.

Paola Fuentes Claramonte; 20484778N; Licenciada en Psicología; Becaria F.P.U.

Noelia Ventura Campos; 53222283-F; Doctora en Matemáticas; Profesora asociada de la Universitat Jaume I.

Víctor Costumero Ramos; 20463949-K; Doctor en Psicología; Personal Investigador Contratado.

Patricia Rosell Negre; 20469538-K; Licenciada en Psicología; Becaria contratada a cargo del proyecto concedido.

Título Proyecto o subproyecto

“Bases neurobiológicas de la interacción entre los procesos cognitivos y motivacionales en policonsumidores con preferencia por la cocaína”

Título Proyecto coordinado en el que se integra (Sólo en caso de ser un subproyecto)

Organismo: Universitat Jaume I (UJI)



Centro: Facultad de Ciencias Humanas y Sociales.

Departamento: Psicología Básica, Clínica y Psicobiología.

Comunidad Autónoma: Comunidad Valenciana.

Duración: 3 años

Fecha de inicio: 8/11/2011

Fecha de finalización: 7/11/2014

Año Convocatoria: 2011

Área Temática: Determinantes biológicos y culturales del policonsumo de drogas.

Palabras Clave: Adicción, cocaína, motivación, cognición, resonancia magnética estructural, resonancia magnética funcional, personalidad.

RESUMEN: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

Objetivo: El objetivo general de este proyecto es analizar la interacción entre las bases neurobiológicas cerebrales de los procesos cognitivos y motivacionales en sujetos policonsumidores con preferencia por la cocaína.

Ámbito de estudio: Los individuos consumidores de drogas suelen mostrar un patrón de policonsumo caracterizado por la preferencia para una determinada droga. Estos individuos suelen mostrar déficits a nivel cognitivo y motivacional, comúnmente identificados en la clínica cotidiana, como son la falta de control de impulsos o la disforia. La investigación previa se ha centrado en identificar las bases cerebrales de los procesos motivacionales y cognitivos que sufren cambios por el consumo de drogas y que se pueden relacionar con la presencia de estos déficits; pero se ha hecho estudiando ambos procesos por separado. Este proyecto estudia la interacción entre los procesos cognitivos y motivacionales en el funcionamiento cerebral de determinadas estructuras en policonsumidores con preferencia por la cocaína.

Hipótesis general: Particularmente, planteamos que las condiciones motivacionales y sus cambios asociados sobre el estriado, mediarán la activación cerebral implicada en procesos de control cognitivo y toma de decisiones, y en situación de reposo.

Metodología: En el proyecto se han planteado cuatro estudios sobre una muestra total de 40 policonsumidores con preferencia por la cocaína y 40 participantes controles.



Resultados: Los resultados muestran como un consumo prolongado de droga afecta a procesos de control cognitivo complejos, (como el control inhibitorio, de la interferencia y la toma de decisiones en nuestro caso) teniendo en cuenta la posible modulación producida por componentes motivacionales (contingencias de refuerzo por la correcta ejecución), así como efectos sobre el procesamiento de estimulación recompensante relacionada y no relacionada con la droga.

En concreto observamos que en tareas que precisan de un control inhibitorio (tarea e señal de Stop) y de interferencia (tarea Stroop), la ejecución mejora cuando existe la posibilidad de obtener una recompensa por la correcta ejecución a lo largo de la tarea. Esto sucede tanto en pacientes como en controles dado que no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de participantes a nivel conductual. Sin embargo, cuando evaluamos la actividad cerebral empleada para ejecutar este tipo de tareas, lo que observamos es que los pacientes muestran una mayor activación cerebral que los controles para hacer la tarea igual. En consecuencia, los resultados hacen pensar que los policonsumidores con preferencia por la cocaína (a partir de ahora, adictos a la cocaína) muestran activaciones cerebrales que pretenden compensar el déficit de conducta.

Por otro lado, el estudio que analizó la toma de decisiones, sí que se mostró diferencias conductuales entre pacientes con adicción y participantes sanos. Los adictos a la cocaína respondieron más rápidamente que los controles tras obtener una recompensa alta, lo cual podría interpretarse como un signo de impulsividad; y además, cambian su criterio de decisión con mayor probabilidad tras obtener un castigo alto, patrón que no se observó en los controles. A nivel cerebral observamos que los pacientes activaron con mayor intensidad áreas atencionales ante la anticipación de la recompensa en comparación con los controles. Sin embargo, la activación cerebral en los pacientes fue menor ante la obtención de pérdidas o ganancias monetarias de menor intensidad. Por otra parte, también se analizó el paralelismo en el procesamiento de señales apetitivas, aversivas y condicionadas a la droga, aunque inicialmente no estaba contemplada en el estudio. Los pacientes valoraron subjetivamente las imágenes relacionadas con la droga como igual de desagradables que las aversivas, pero cuando medimos la actividad cerebral, reaccionan de una forma más similar a las imágenes eróticas que a las aversivas.

Finalmente, en el análisis de la conectividad cerebral en estado de reposo se ha observado que los pacientes y los controles difieren en la conectividad entre áreas frontales como el córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral, y regiones límbicas como la amígdala, el hipocampo o el núcleo accumbens.

Conclusiones: El desarrollo del proyecto ha ofrecido resultados relevantes en el estudio de la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales en pacientes con adicción a la cocaína. Los pacientes parecen mostrar activaciones compensatorias para suplir los déficits cognitivos en presencia de refuerzos monetarios. Por otro lado, muestran un déficit en la toma de decisiones caracterizado por un patrón de



conducta más impulsivo después de obtener una ganancia monetaria que una pérdida. Además, el procesamiento de señales condicionadas a la droga parece ser valorada negativamente a nivel subjetivo, pero su procesamiento cerebral mostró una reactividad solapada con las señales apetitivas lo que se manifiesta a favor de la hipótesis de la sensibilización de incentivo (Robinson y Berridge, 1993)

ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: Se adjuntará una separata de cada uno de ellos y se remitirá una copia en formato digital a pndinvestigacion@msssi.es para el fondo documental de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

La convocatoria regula en su artículo décimo, punto 3 que la producción científica derivada del proyecto financiado debe ser comunicada a la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas y en cualquier tipo de publicación a que dé lugar, incluso páginas web, se hará constar expresamente, de forma visible y preferencial que el proyecto se ha realizado con financiación de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Autoría (por orden de firma): J.C. Bustamante, A. Barrós-Loscertales, V. Costumero, P. Fuentes, P. Rosell, C. Ávila.

Título: Compulsive drug self-administration: Incentive Sensitization and loss of top-down control in cocaine addiction.

Capítulo libro nº 2

Páginas: 7 x 10 (NBC-R)

Ref. revista/libro: Cocaine abuse: pharmacology, treatment and relapse prevention.

Editores: Xi Chun Fang and Lili Yue

Editorial: Nova Science Publishers – April 2012

ISBN: 978-1-61942-211-7

Autoría (por orden de firma): A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, V. Costumero-Ramos, P. Fuentes-Claramonte, P- Rosell-Negre, J.J. Llopis-Llacer, C. Ávila

Título: Neuroimaging of human striatum in cocaine addiction.

Capítulo libro nº 8

Páginas: 7 x 10 (NBC-G)

Ref.revista/libro: Striatum: anatomy, function and role in disease.

Editores: Hugo T. Maldonado and Ignacio M. Ortega.

Editorial: Nova Science Publishers – August 2012

ISBN: 978-1-61942-384-8



Autoría (por orden de firma): J.C. Bustamante, A. Barrós-Loscertales, V. Costumero, P. Fuentes-Claramonte, P. Rosell-Negre, N. Ventura-Campos, J.J. Llopis, C. Ávila.
Título: Abstinence duration modulates striatal functioning during monetary reward processing in cocaine patients.
Año publicación: 2013
Ref. revista/libro: Addiction Biology
ISSN/ISBN: 1355-6215

Autoría (por orden de firma): V. Costumero, A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, N. Ventura-Campos, P. Fuentes, P. Rosell-Negre, C. Ávila.
Título: Reward sensitivity is associated with brain activity during erotic stimulus processing.
Año publicación: 2013
Ref. revista/libro: PLoS One, 8-6, pp e66940
ISSN/ISBN: 1932-6203

Autoría (por orden de firma): V. Costumero, A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, P. Fuentes, P. Rosell-Negre, N. Ventura-Campos, C. Ávila.
Título: A new window to understanding individual differences in reward sensitivity from attentional networks.
Año publicación: 2014
Ref. revista/libro: Brain structure and function [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00429-014-0760-6.
ISSN/ISBN: 1863-2653

Autoría (por orden de firma): P. Rosell-Negre, J.C. Bustamante, P. Fuentes-Claramonte, V. Costumero, S. Benabarre, A. Barrós-Loscertales.
Título: Reward anticipation enhances brain activation during response inhibition.
Año publicación: 2014
Ref. revista/libro: Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience, 14(2), 621-634.
doi: 10.3758/s13415-014-0292-9. ISSN/ISBN: 1530-7026

El resto de artículos relacionados con el proyecto están siendo preparados para ser publicados. Dos de ellos ya han sido sometidos a procesos de revisión y el último está pendiente de ser publicado:

Autoría (por orden de firma): J.C. Bustamante, P. Fuentes-Claramonte, J.J. Llopis, P. Rosell-Negre, M.A. Parcet, A. Barrós-Loscertales, C. Ávila.
Título: Morphometric, clinical and personality correlates of a large cavum septum pellucidum in cocaine addicts and healthy controls.
Ref. revista/libro: Psychiatry Research.

Autoría (por orden de firma): P. Rosell-Negre, J.C. Bustamante, Costumero, V., P. Fuentes-Claramonte, N. Ventura-Campos, A. Barrós-Loscertales, C. Ávila.



Título: Las diferencias individuales en sensibilidad a la recompensa modulan la actividad cerebral en una tarea de control inhibitorio con contingencias de reforzamiento.

Ref. revista/libro: Revista electrónica de la UJI Fórum de Recerca (ISSN: 1139-5486).

OBJETIVOS PLANTEADOS: (Transcribir los del proyecto original)

El objetivo general de este proyecto es analizar la interacción de las bases neurobiológicas cerebrales de procesos cognitivos y motivacionales en sujetos policonsumidores con preferencia por la cocaína.

Objetivos concretos:

1. Analizar los efectos del policonsumo de drogas sobre la actividad cerebral en las tareas de toma de decisiones y control inhibitorio.
2. Analizar los efectos del policonsumo sobre la actividad cerebral en la anticipación de recompensas monetarias de diferente magnitud, y de señales condicionadas a la droga.
3. Analizar los efectos del policonsumo sobre la interacción entre la actividad cerebral ligada a la anticipación de la recompensa y los procesos cognitivos de toma de decisiones y control inhibitorio.
4. Analizar los efectos del policonsumo sobre el funcionamiento cerebral en reposo, y la conectividad funcional entre las regiones cerebrales implicadas en los procesos cognitivos y motivacionales implicados en el fenómeno de la adicción.

OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto)

Algunos de los objetivos concretos planteados han sido abordados de forma conjunta, ya que la aproximación metodológica utilizada lo permitía. A continuación se detalla los resultados obtenidos para cada uno de los objetivos:



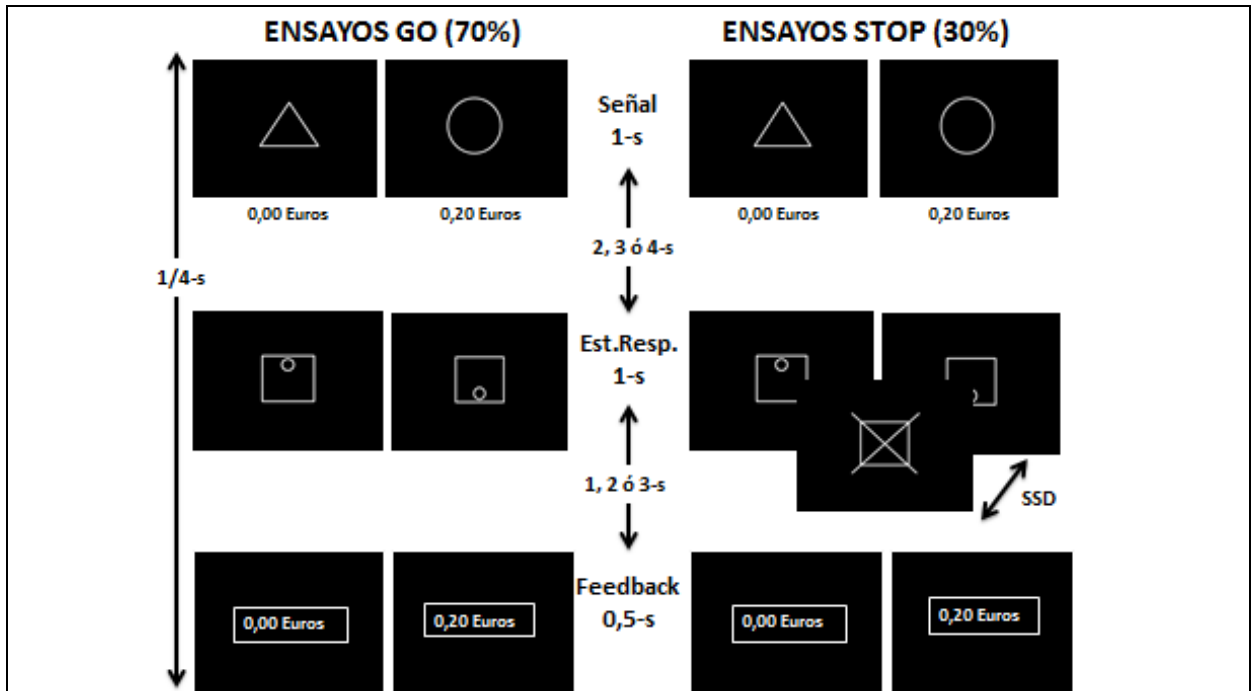
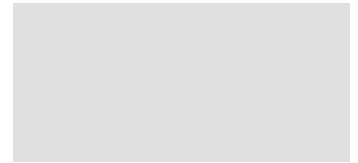
- Objetivo 1 y 3. Analizar los efectos del policonsumo de drogas sobre la actividad cerebral en las tareas de toma de decisiones y control inhibitorio. Analizar los efectos del policonsumo sobre la interacción entre la actividad cerebral ligada a la anticipación de la recompensa y los procesos cognitivos de toma de decisiones y control inhibitorio.

Las funciones cognitivas ejecutivas entre las que encontramos el control inhibitorio, el control de la interferencia y la toma de decisiones, son flexibles y adaptables a las circunstancias en las que se tengan que desarrollar, es decir, son contingentes al contexto en el que se desarrollan. En nuestro trabajo estudiamos cómo estas funciones cognitivas se ven afectadas por la motivación mediante tres tareas en las que se refuerza monetariamente la ejecución correcta.

1. Control Inhibitorio

La primera tarea se centra en el análisis de la función de control inhibitorio y en cómo se ve afectado por las contingencias de refuerzo monetario. El control inhibitorio es la habilidad o capacidad de suprimir una acción en respuesta a cambios en el estado interno de un individuo o en el entorno de éste. De esta función subyace un amplio rango de comportamientos críticos en el funcionamiento adaptativo, por lo que se deduce, que una alteración o déficit en este tipo de función cognitiva puede repercutir negativamente sobre la vida de cualquier individuo. En nuestro estudio, el control inhibitorio se ha estudiado mediante la tarea de Señal de Stop (*del inglés Stop-signal*). En las tareas Señal de Stop, los participantes son instruidos y entrenados para responder lo más rápidamente posible ante un estímulo “respuesta” en función de alguna característica del mismo (ensayos go). Esta instrucción debe seguirse teniendo en cuenta que ocasionalmente (solo un 30% de las veces) este estímulo al que el participante debe responder va inmediatamente seguido de una señal de stop que indica a los participantes la necesidad de detener (inhibir) su respuesta (ensayos stop). Para introducir el componente motivacional apetitivo en el paradigma, se recompensaron económicamente los ensayos correctamente ejecutados (tanto los ensayos go como los ensayos stop) que eran precedidos por una señal determinada dependiendo de la posibilidad de obtener una ganancia monetaria. La secuencia de los estímulos se detalla en la Figura 1. Se consideraba que una respuesta era acertada cuando el sujeto indicaba correctamente la posición (arriba o abajo) de un pequeño círculo colocado en el interior de un rectángulo (en los ensayos go) o cuando el sujeto conseguía inhibir su respuesta (ensayos stop). La recompensa monetaria dependía de si el ensayo había sido precedido por una señal de recompensa (círculo) o por una señal de no-recompensa (triángulo).

Figura 1. Tarea Stop-signal



Abreviaturas: s., segundo; Est. Resp., estímulo respuesta; SSD, Stop-signal delay o retraso en la señal de Stop.

Resultados conductuales

Aunque el objetivo principal de este proyecto es analizar la interacción de las bases neurobiológicas cerebrales de procesos cognitivos y motivacionales es importante analizar cuáles son las implicaciones conductuales que tiene dicha interacción. Para ello, como ya hemos comentado en las anteriores memorias de seguimiento, disponemos de una serie de recursos o dispositivos (Response Box; Nordic Neurolab Inc) que nos permiten recoger datos de la ejecución de las tareas durante la adquisición de los datos de resonancia magnética. Así pues, en esta tarea se recopilaban variables conductuales como el porcentaje de inhibiciones correctas, el porcentaje de errores de los ensayos go, tiempos de reacción (RT; del inglés Reaction Time) de los ensayos go correctos, tiempos de reacción para los ensayos stop incorrectos y el tiempo de retraso para la presentación de la señal de stop (SSD; del inglés Stop-Signal Delay). La diferencia entre el SSD y el tiempo de reacción en los ensayos go correctos permitieron obtener el tiempo de reacción a la señal de stop (SSRT, del inglés Stop-Signal Reaction Time), la cual es interpretada como el nivel de dificultad que ha supuesto para el participante el inhibir la respuesta una vez ésta ya había sido iniciada. Todas estas variables fueron recogidas de forma independiente para la condición de recompensa y no-recompensa para poder analizar el efecto conductual que tiene el hecho de recompensar la ejecución correcta sobre el control inhibitorio.

Tanto los controles como los pacientes se redujo el SSRT en la condición de recompensa (ver Tabla1), es decir, ambos grupos fueron capaces de beneficiarse de



las contingencias motivacionales, indicando un procesamiento adecuado de ambos tipos de señales. Además, los ensayos go también se vieron beneficiados por la recompensa monetaria, ya que los controles mostraron un menor TR en la condición de recompensa que en la de no-recompensa, y los pacientes mostraron una menor tasa de error. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguna de las variables analizadas.

Tabla1. Resultados conductuales tarea Stop-signal.

| | controles (N=26) | | pacientes (N=30) | |
|-----------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------|
| | R- | R+ | R- | R+ |
| TR Go (ms) | 692,66±72,68** | 677,29± 68,65** | 683,34± 70,40 | 674,81± 74,92 |
| Tasa inhibición (%) | 52,08± 2,43* | 53,23± 2,66* | 52,67± 2,25 | 52,93± 2,77 |
| SSD (ms) | 512,54±76,23 | 519,86± 82,54 | 494,99± 90,23 | 502,18± 102,59 |
| SSRT (ms) | 168,41±38,43** | 140,13± 54,58** | 175,95± 43,67* | 156,82± 47,96* |
| TR stop erróneos (ms) | 620,82±73,81 | 629,02± 80 | 604,07± 75,39 | 615,36± 87,61 |
| Tasa error go (%) | 7,25±5,19 | 6,16±5,1 | 7,19±4,44* | 5,04±3,8* |

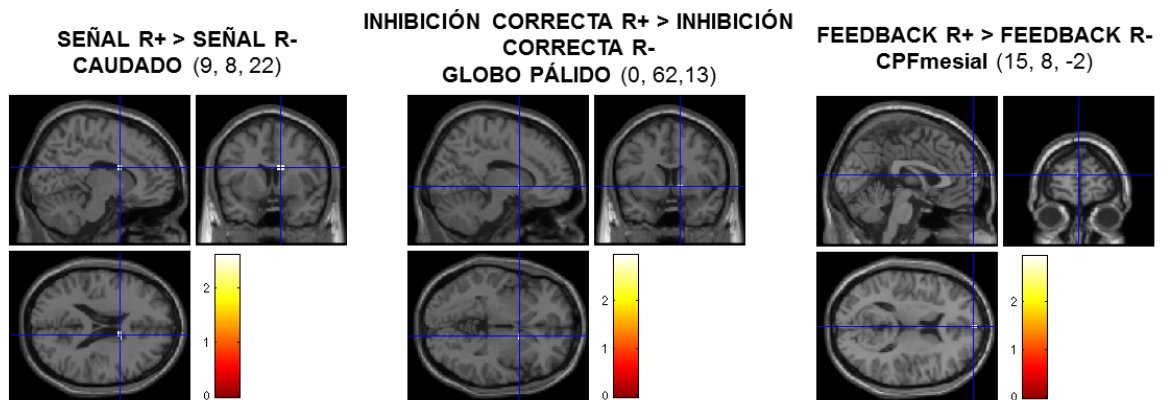
TR, tiempo de reacción; ms, milisegundos; SSD, stop-signal delay; SSRT; stop-signal reaction time

*Diferencias estadísticamente significativas entre condiciones ($p<0,05$), **Diferencias estadísticamente significativas entre condiciones ($p<0,001$),

Resultados funcionales

Los análisis funcionales se centraron en evaluar la respuesta cerebral en tres momentos diferentes de la tarea: (1) durante la señal de anticipación de la recompensa, (2) en el momento en el que el participante debe responder o inhibir su respuesta al estímulo respuesta, y (3) cuando el participante observa el feedback correspondiente a su ejecución. Todos los análisis se hicieron teniendo en cuenta la condición de recompensa en la que se producía y el grupo al que pertenecía el participante. Se realizó un análisis de regiones de interés (ROI, del inglés Region of Interest), el cual se focaliza en aquellas regiones que en la literatura previa han mostrado tener un papel importante en cada uno de los procesos cognitivos nombrados.

Figura 2. Regiones cerebrales en las que los pacientes muestran mayor activación que los controles para tres momentos diferentes de la tarea Stop-signal (FWE, $p<0.05$).

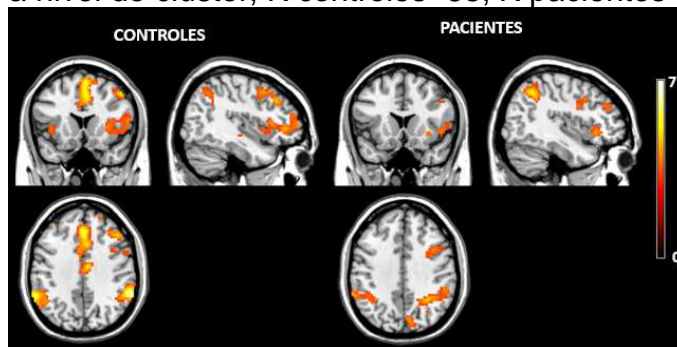


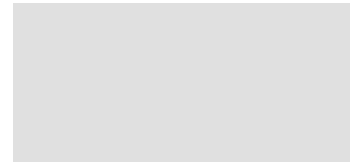
R+: condición de recompensa, R-: condición de no-recompensa, CPF: córtex prefrontal.

Como podemos observar en la figura 2, lo que obtuvimos en el estudio es que cuando los pacientes anticipaban la posible obtención de una recompensa activaban más que los controles el caudado. Además, cuando conseguían inhibir correctamente su respuesta pudiendo obtener por ello una recompensa monetaria, activaban más que los controles el globo pálido. Y por último, los pacientes mostraban una mayor activación que los controles en el CPF mesial en el momento en que obtenían la recompensa.

Por otra parte, también analizamos la interacción cognitivo-motivacional evaluando cómo afectaba la recompensa a aquellas áreas involucradas en el control cognitivo y observamos que el córtex cingulado anterior derecho, giro frontal inferior derecho, ínsula derecha e izquierda, putamen izquierdo, córtex parietal inferior derecho, área motora suplementaria derecha, córtex parietal superior derecho, giro frontal medial derecho, giro precentral derecho y giro frontal superior izquierdo, se activaban más en las inhibiciones correctas recompensadas que cuando no se recompensaban en comparación con las inhibiciones incorrectas. Este efecto se observó tanto en el grupo de controles como en el de pacientes, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Figura 3. Interacción cognitivo-motivacional para ambos grupos ($p < 0.001$, corregido a nivel de cluster, K controles=68, K pacientes=92).

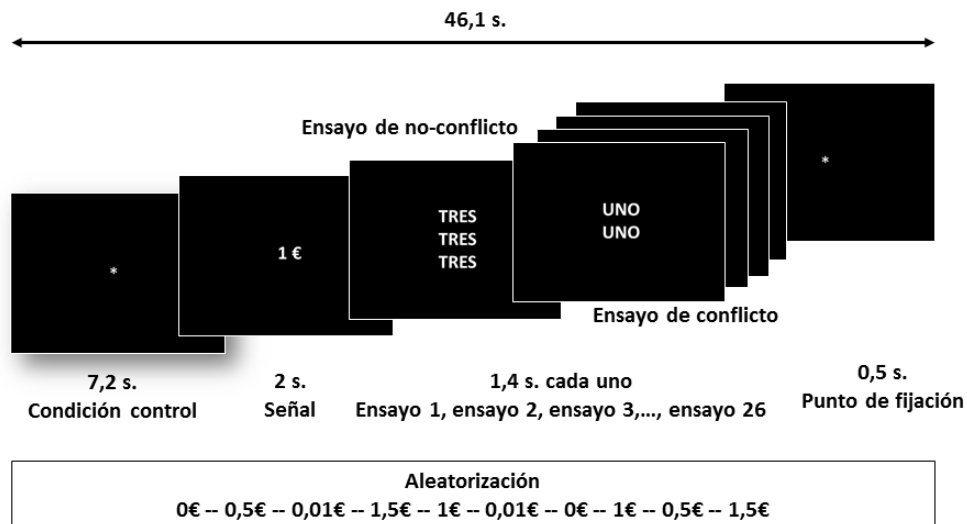




2. Control de la interferencia cognitiva

La segunda tarea evalúa la función de control de la interferencia cognitiva y la forma en que ésta es modulada por las contingencias de refuerzo monetario. La interferencia cognitiva es el fenómeno que se produce cuando el procesamiento de una característica concreta de un estímulo dificulta el procesamiento de una segunda característica de ese mismo estímulo. La habilidad para impedir los efectos adversos que produce tal interferencia se contempla como parte de las funciones ejecutivas. Si contextualizamos esta habilidad dentro de la vida cotidiana, observaremos que el ser humano debe ser capaz de enfocar su atención en aquello que le interesa o le es adaptativamente importante y a su vez ser capaz, de ignorar aquella información que no lo es. En nuestro estudio, el control de la interferencia se ha estudiado mediante la tarea Counting Stroop. En esta tarea, los participantes ven en la pantalla palabras que representan los nombres de los números 1, 2, 3 y 4. A su vez, cada palabra puede aparecer repetida de 1 a 4 veces, es decir, cada una de las palabras 1, 2, 3 y 4 puede aparecer una, dos, tres y hasta cuatro veces repetida en la misma pantalla. Su tarea consiste en responder al número de veces que se repite la palabra que se presenta en la pantalla. Para introducir el componente motivacional, la tarea estaba dividida en distintos bloques diferenciados por la condición económica. Cada bloque empezaba con un mensaje que indicaba la cantidad de dinero que podían ganar por cada respuesta correcta dada, siendo estas 0€, 0,01€, 0,5€, 1€ ó 1,5€. En la Figura 4 se describe gráficamente la secuencia de estímulos.

Figura 4. Tarea Counting Stroop.



Abreviaturas: s., segundos,

Resultados conductuales

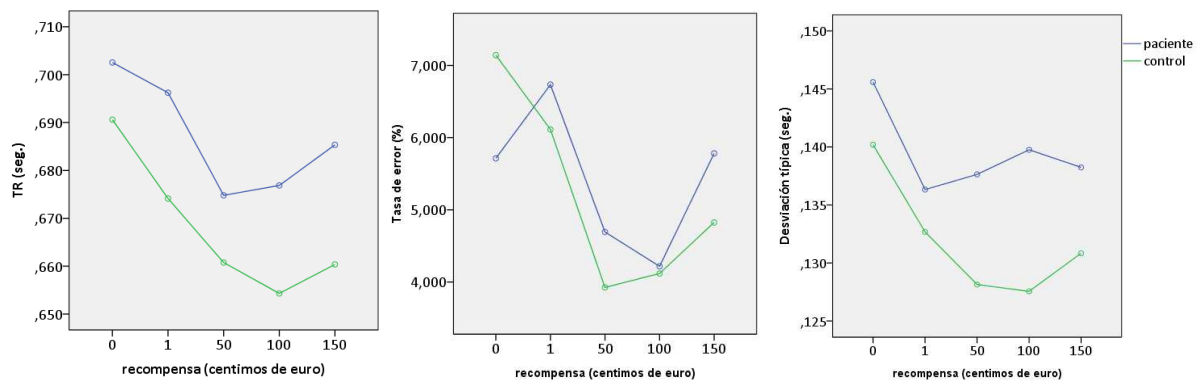
En esta tarea se recopilaron variables conductuales como el Tiempo de Reacción (TR), la tasa de error y la Desviación Típica del TR (DT_{TR}). Todas estas variables fueron recogidas y analizadas de forma independiente para cada una de las



condiciones de recompensa y no-recompensa por separado, para así poder observar el efecto que tiene el incremento del valor de la recompensa monetaria sobre el control de la interferencia cognitiva a nivel conductual.

Como vemos en la Figura 5, el incremento de la recompensa por la ejecución correcta afecta a la conducta tanto de pacientes como de controles, sin que ese efecto sea diferente en ambos grupos. De hecho, cuando comparamos estas variables dos a dos (ej. TR en pacientes en la condición 50 céntimos con el TR en controles en la misma condición), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones.

Figura 5. Resultados conductuales para la tarea counting Stroop; TR, tasa de error y desviación típica.



Resultados funcionales

Para averiguar si existían diferencias entre las regiones cerebrales que empleaban los controles y los pacientes para realizar una tarea de counting Stroop, analizamos todas las condiciones experimentales a la vez (incluida la de no-recompensa). Se observó que los pacientes utilizaban más recursos cerebrales (ver Figura 6) que los controles en ciertas áreas, es decir, la activación era superior en los pacientes que en los controles en esas regiones. Por otra parte, para estudiar la interacción entre el control de la interferencia y la recompensa, utilizamos todas las condiciones de recompensa (0.01€, 0.5€, 1€ y 1.5€) pero esta vez ala activación en cada una de ellas se les restó la activación durante la condición de no-recompensa. De nuevo, lo que observamos es que los pacientes activaban más algunas regiones (ver Figura 7) que los controles.

Figura 6. Regiones cerebrales activadas más en pacientes que en controles cuando realizan la tarea de Counting Stroop ($p < 0.001$, corregido a nivel de cluster, $K=153$)

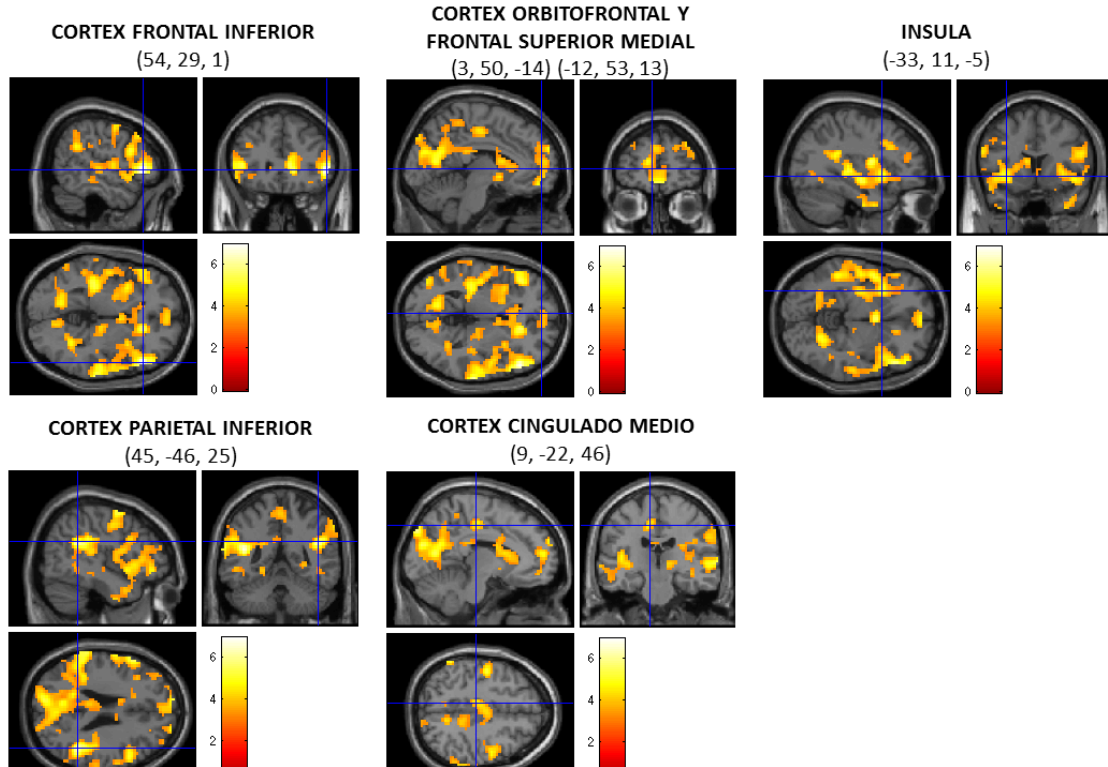
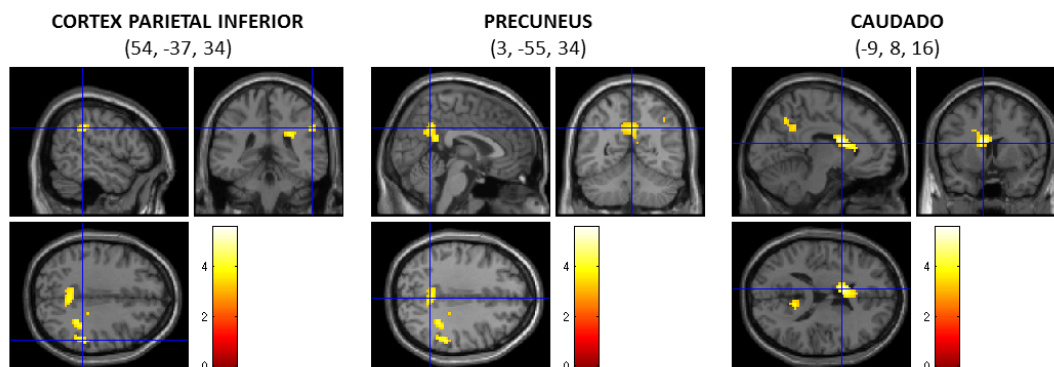


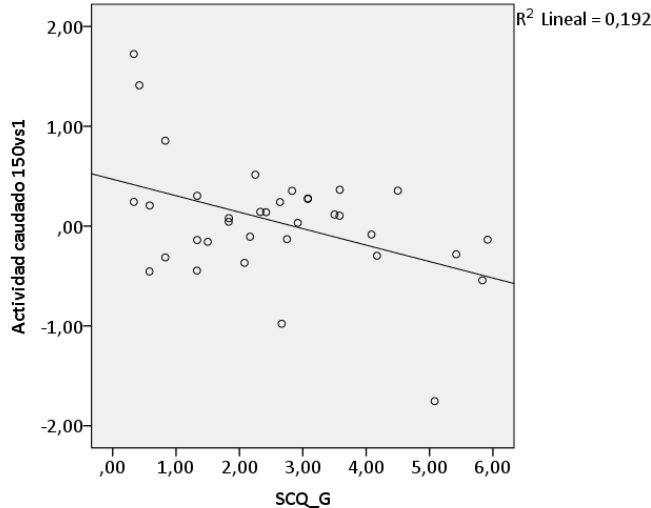
Figura 7. Regiones cerebrales activadas más en pacientes que en controles cuando se analiza la interacción cognitivo-motivacional ($p < 0.001$, corregido a nivel de cluster, $K=168$)



Por otra parte, se observó que la actividad del caudado estaba relacionada negativamente con el deseo de consumir cocaína que los pacientes sintieron durante la semana anterior a participar en el estudio (ver Figura 8), variable que fue evaluada a través del cuestionario SCQ-G (del inglés Stimulants Craving Questionnaire-General).



Figura 8. Correlación entre el la actividad del caudado y el deseo de consumir cocaína. ($p < 0.01$, corregido por múltiples comparaciones)



3. Toma de decisiones.

Los seres humanos utilizamos los resultados de nuestra conducta pasada para ajustar nuestro comportamiento en nuestras decisiones inmediatas y futuras, es decir, nuestra toma de decisiones está basada en nuestra propia experiencia. Cómo afectan las consecuencias de nuestra conducta previa sobre la toma de decisiones inmediata, es lo que ha analizado nuestro grupo en la tarea que se describe a continuación. Los participantes debían decidir si el número que iba a aparecer a continuación de un estímulo de fijación (interrogante) iba a ser superior o inferior a 5 (nunca igual). Como consecuencia de su respuesta, los participantes podían ganar o perder una menor o mayor cantidad de dinero (0.20€ ó 1€) (Figura 9). La tarea se programó para que el resultado de la decisión estuviera preestablecido, así si un participante apostaba mayor, pero tenía que perder, el número que aparecía a continuación era menor. En consecuencia, los ensayos se sucedieron de forma contrabalanceada, de tal forma que cada feedback precedía a otro similar o diferente con la misma probabilidad.

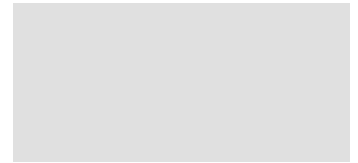
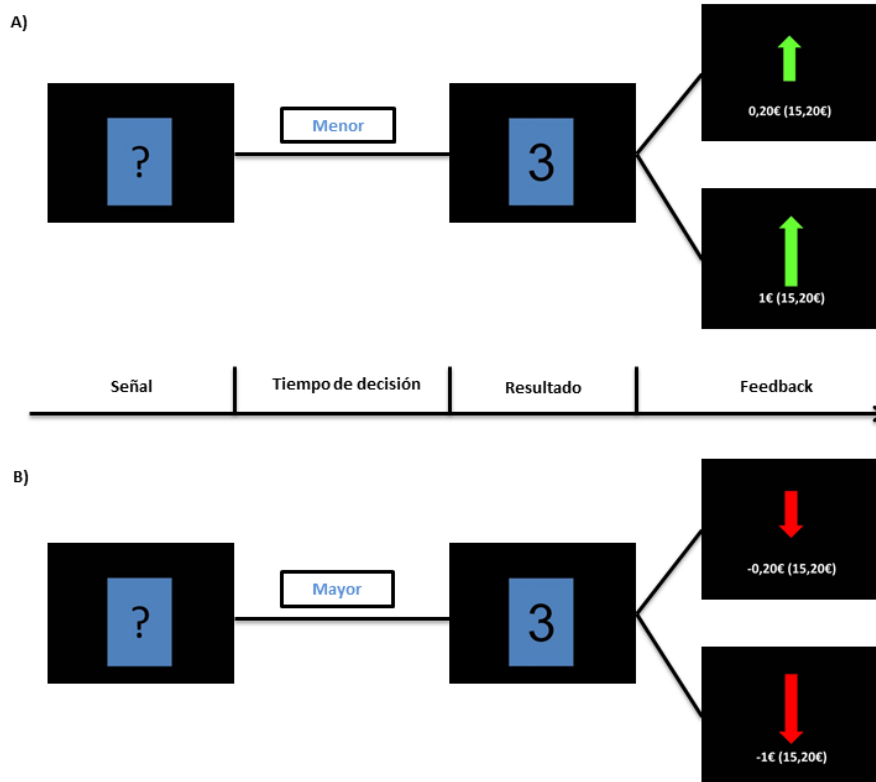


Figura 9. Tarea de Toma de Decisiones.



Resultados conductuales

En esta tarea se recopilaban variables conductuales como el Tiempo de Reacción (TR), la diferencia en el TR del ensayo actual y el previo, la probabilidad de responder más rápido en el siguiente ensayo y la probabilidad de cambiar el criterio de respuesta. Todas estas variables fueron recogidas y analizadas de forma independiente para cada uno de los feedback recibidos por separado (recompensa alta o baja y castigo alto o bajo), para así poder observar el efecto que tiene la obtención de un determinado feedback sobre la ejecución del siguiente ensayo.

Como podemos observar en la Figura 10, existe una interacción entre la valencia del refuerzo (recompensa o castigo) y el grupo experimental. Los adictos son más rápidos después de un refuerzo que después de un castigo, mientras que en los controles se observa el patrón contrario.

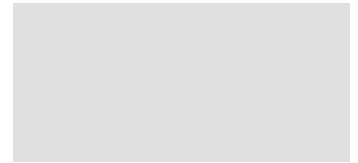
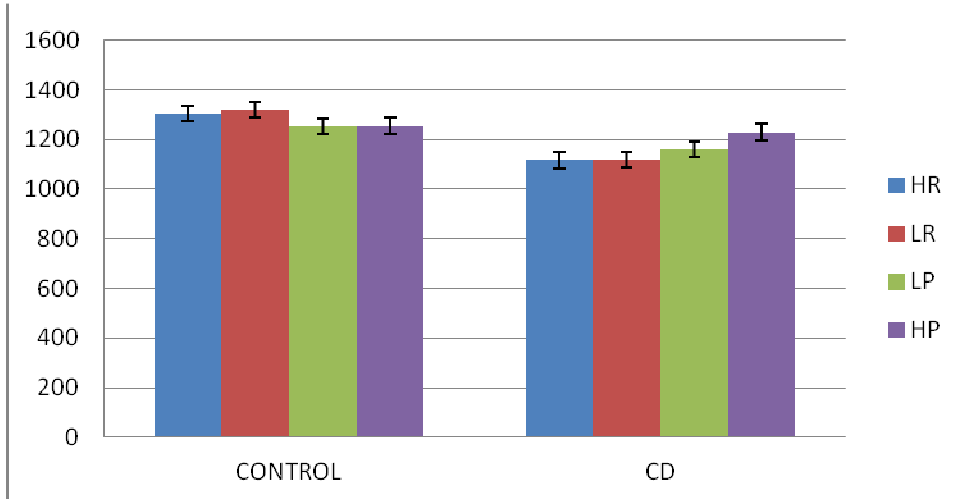


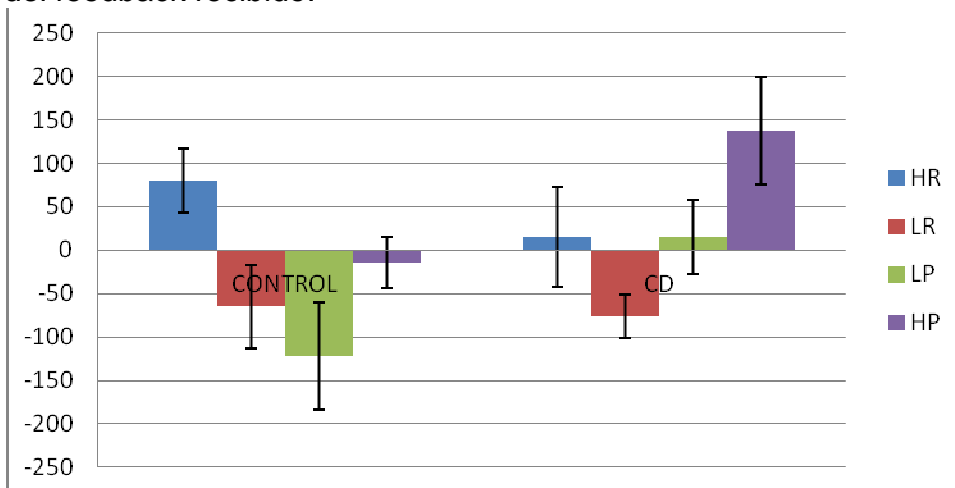
Figura 10. Tiempo de Reacción medio (desviación típica en barras) después de recibir el feedback.



CD: del inglés cocaine dependents, HR: del inglés high reward, LR: del inglés low reward, LP: del inglés low punishment, HP: del inglés high punishment.

Cuando lo que analizamos es la diferencia entre el TR actual y el previo dependiendo del refuerzo que hayamos obtenido (ver Figura 11), observamos que existe de nuevo una interacción entre la valencia del refuerzo y el grupo experimental, los controles son más rápidos que en el ensayo previo cuando lo que han recibido es un castigo, mientras que en el grupo de pacientes se observa lo contrario.

Figura 11. Diferencia media en TR entre el ensayo actual y el previo dependiendo del feedback recibido.

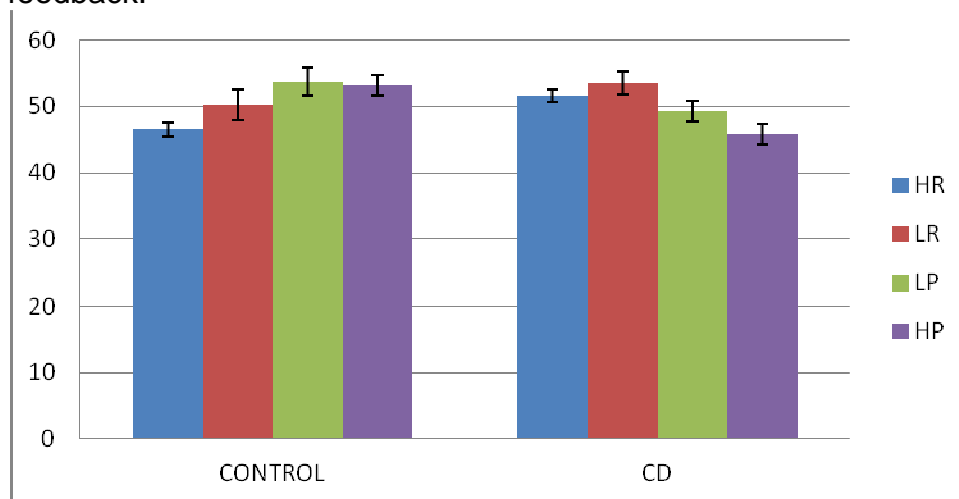


CD: del inglés cocaine dependents, HR: del inglés high reward, LR: del inglés low reward, LP: del inglés low punishment, HP: del inglés high punishment.



Lo mismo sucede cuando estudiamos la probabilidad de responder más rápido después de recibir un castigo (ver Figura 12). Al igual que en los dos casos anteriores se observa una interacción entre la valencia y el grupo, los controles muestran una mayor probabilidad de responder más rápidamente tras un castigo, mientras que en los pacientes lo que se observa es una mayor probabilidad de responder más rápidamente tras una recompensa.

Figura 12. Probabilidad media de responder más rápido después de recibir el feedback.



CD: del inglés cocaine dependents, HR: del inglés high reward, LR: del inglés low reward, LP: del inglés low punishment, HP: del inglés high punishment.

Por último, cuando analizamos la probabilidad de cambiar el criterio de respuesta, es decir, cambiar de decir menor a decir mayor a 5 o viceversa, lo que observamos es una triple interacción entre la magnitud, la valencia y el grupo experimental (ver Figura 13). La interacción viene condicionada por el grupo de pacientes, ya que en el grupo de controles no encontramos ningún efecto. Concretamente lo que observamos es que el cambio de respuesta se producía en condiciones de magnitud alta, es decir, alta recompensa y alto castigo. Los pacientes cambian su respuesta tras recibir un castigo alto, pero no lo hacen cuando reciben una recompensa alta.

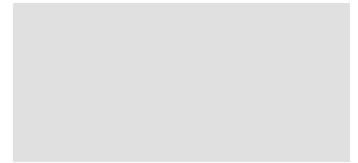
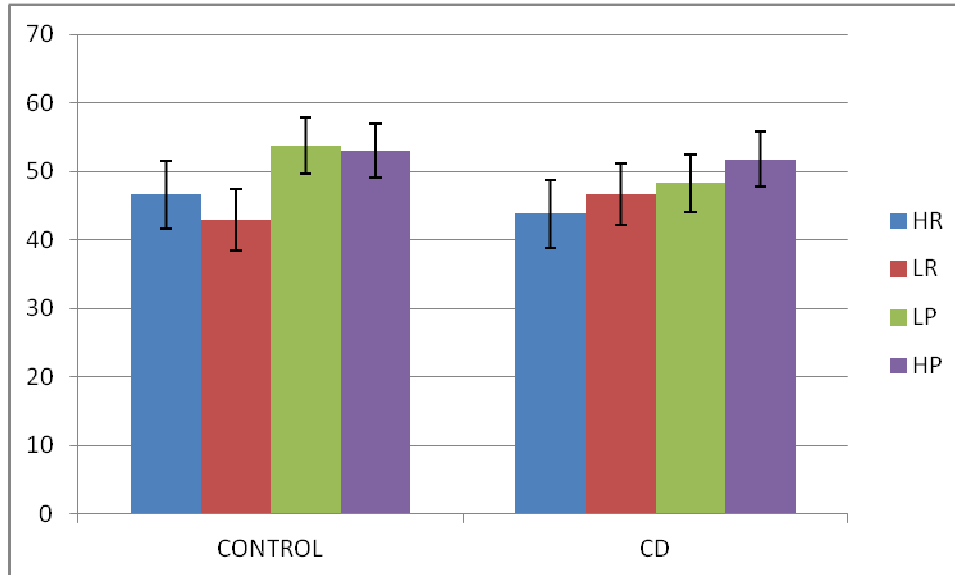


Figura 13. Probabilidad de cambiar el criterio de respuesta después de recibir el feedback.

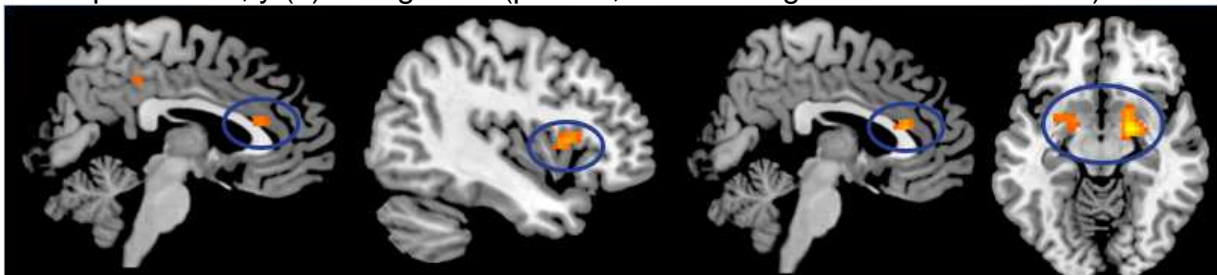


CD: del inglés cocaine dependents, HR: del inglés high reward, LR: del inglés low reward, LP: del inglés low punishment, HP: del inglés high punishment.

Resultados funcionales

Para averiguar qué efectos tiene a nivel cerebral tanto la valencia (recompensa o castigo) como la magnitud (alta o baja) sobre las regiones involucradas en la toma de decisiones, analizamos la interacción entre las diferentes condiciones y ambos grupos experimentales (controles y pacientes). Se observó que por lo general los pacientes utilizaban más recursos cerebrales (ver Figura 14) que los controles. Concretamente, los pacientes mostraban una mayor activación que los controles debido a un efecto de magnitud, en el cíngulo anterior durante la recompensa y en la ínsula durante el castigo. Además, cuando comparamos la actividad de los controles y los pacientes durante la recompensa alta, los primeros activan más el cíngulo anterior de nuevo, mientras que esto se observa en la amígdala durante el castigo alto.

Figura 14. Regiones cerebrales activadas más en pacientes que en controles cuando comparamos: (1) Recompensa alta y baja, (2) castigo alto y bajo, (3) recompensa alta, y (4) castigo alto ($p < 0.05$; FWE corregido a nivel de cluster)





En resumen, en las tareas de control inhibitorio y control de la interferencia, observamos que a nivel conductual tanto para el grupo de pacientes como para el grupo de controles, la recompensa mejora la ejecución en la tarea, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. A nivel cerebral también existe un efecto de la recompensa sobre las áreas cerebrales encargadas de realizar las funciones cognitivas evaluadas, específicamente, lo que se observa en un aumento de su actividad, pero de nuevo no se muestran diferencias entre grupos cuando evaluamos la interacción entre el hecho de recompensar o no recompensar una conducta y el hecho de hacerlo o no hacerlo bien. Sin embargo, cuando nos centramos en la recompensa, sin tener en cuenta la precisión de la respuesta, sí que se observan diferencias entre grupos, concretamente, mayor implicación de las regiones cerebrales en pacientes que en controles. Esto se muestra en la tarea de stop-signal durante la anticipación de la recompensa, durante la obtención de la misma y cuando comparamos inhibiciones correctas recompensadas y no recompensadas; y durante la tarea counting Stroop durante la obtención de recompensa a lo largo de toda la tarea. Por último, se destaca la implicación de variables clínicas como el deseo de consumir cocaína en la actividad de alguna de estas áreas.

Por otra parte, en la tarea de toma de decisiones sí que se observa interacción entre el componente motivacional y los grupos experimentales a nivel conductual. Los pacientes toman una decisión más rápidamente tras obtener una recompensa alta en el ensayo previo, mientras que los controles responden más rápidamente si han obtenido un castigo. Además, los pacientes cambian el criterio de respuesta tras recibir un castigo alto (ej. si habían dicho mayor en el ensayo previo, luego dirán menor), mientras que en los controles no se observa ningún efecto de la condición motivacional sobre el criterio de respuesta. Los resultados de neuroimagen por su parte siguen la línea de los resultados previos, ya que de nuevo, los pacientes muestran una mayor activación en aquellas áreas relacionadas con la interacción entre la función cognitiva de toma de decisiones y la motivación expresada, en esta ocasión, en términos de recompensa o castigo de menor o mayor magnitud.

- Objetivo 2. Analizar los efectos del policonsumo sobre la actividad cerebral en la anticipación de recompensas monetarias de diferente magnitud, y de señales condicionadas a la droga.

Tras un consumo de droga crónico y prolongado, su valor motivacional se ve incrementado de forma desproporcionada, mientras que el valor motivacional del resto de estímulos reforzadores cotidianos disminuye o incluso desaparece. Además, todas aquellas señales del entorno que suelen aparecer asociadas al consumo de droga llaman la atención del adicto, lo cual, junto a alteraciones afectivas como la disforia y otros factores relacionados con la personalidad como la falta de control de impulsos, se puede provocar en el adicto el deseo de consumir y la consecuente recaída. En nuestro trabajo estudiamos cómo el valor motivacional de los estímulos reforzadores se ve alterado por el consumo crónico de drogas, a través de dos

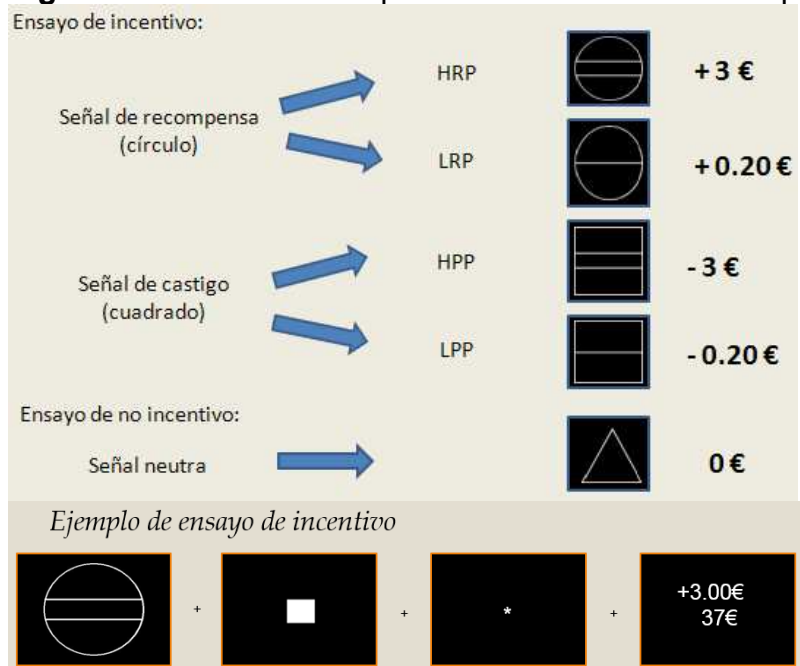


tareas en las que se les muestra a los sujetos diferentes tipos de estímulos; monetarios en la primera de ellas y afectivos en la siguiente.

1. Refuerzo monetario

El análisis de la respuesta cerebral a la anticipación y reacción de recompensa monetaria, se realizó utilizando un paradigma en el que se mostraban señales que indicaban la probabilidad de ganar o perder dinero dependiendo de si el participante daba una respuesta suficientemente rápida a la aparición de un cuadrado blanco. Las señales eran un círculo o un cuadrado con una o dos rayas interiores que indicaban la probabilidad de ganar o perder 0.20 céntimos de euro (una raya) o 3€ (dos rayas), respectivamente.

Figura 15. Tarea de anticipación de señales de recompensas monetarias.



HR: del inglés high reward, LR: del inglés low reward, LP: del inglés low punishment, HP: del inglés high punishment.

Resultados conductuales

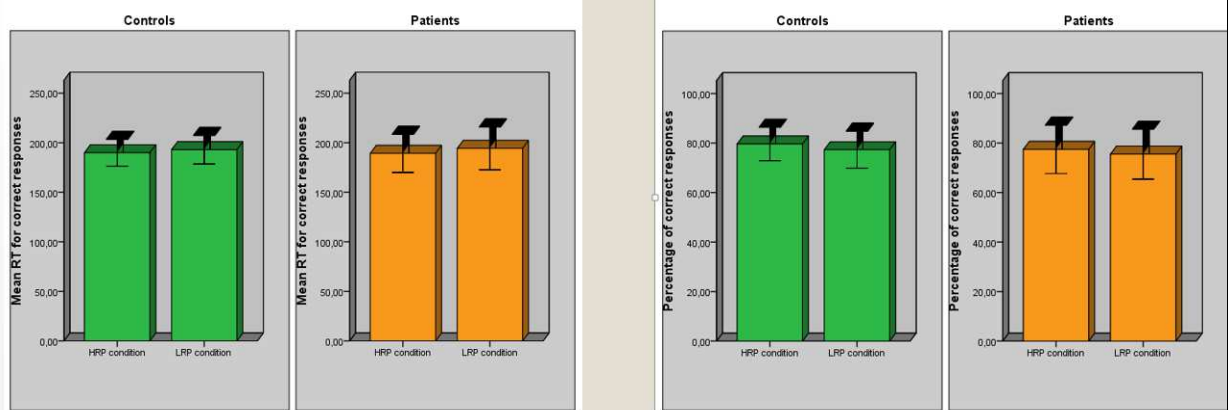
Las variables conductuales que se recopilaban en esta tarea fueron el Tiempo de Reacción (TR) y el porcentaje de respuestas correctas. Todas estas variables fueron recogidas y analizadas de forma independiente para cada uno de los feedback recibidos por separado (recompensa alta o baja y castigo alto o bajo), para así poder observar el efecto que tiene la obtención de un determinado feedback sobre la ejecución del siguiente ensayo.

Como podemos ver en la figura 16 no se observaron efectos de grupo ni de condición ($p > 0.1$), es decir, ambos grupos mantienen una ejecución y esfuerzo



similar a lo largo de la tarea independientemente de la condición en la que se encuentren.

Figura 16. Resultados conductuales para la tarea de refuerzo monetario: TR y porcentaje de respuestas correctas.

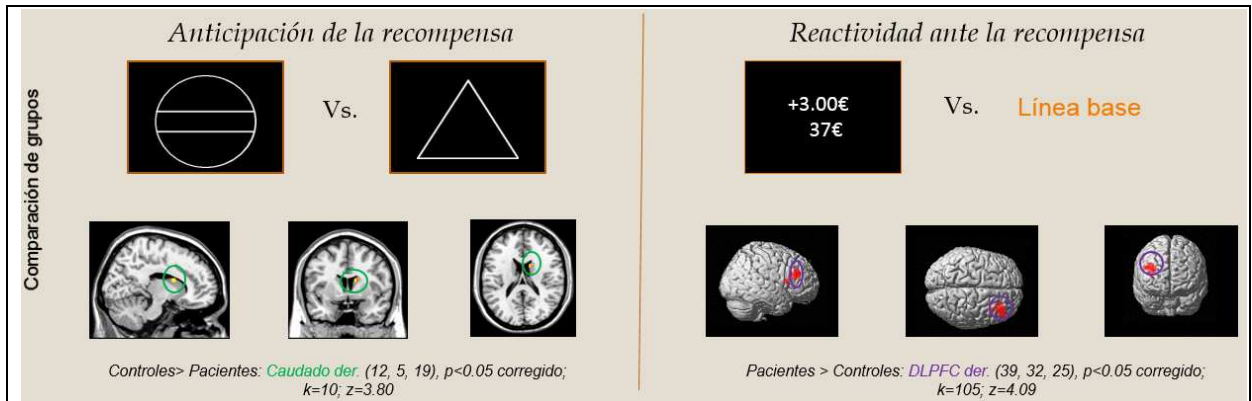


Tiempo de reacción para las respuestas correctas para cada grupo en las condiciones de recompensa *Porcentaje de respuestas correctas para cada grupo en las condiciones de recompensa*
RT: del inglés Reaction Time, HR: del inglés high reward, LR: del inglés low reward, LP: del inglés low punishment, HP: del inglés high punishment.

Resultados funcionales

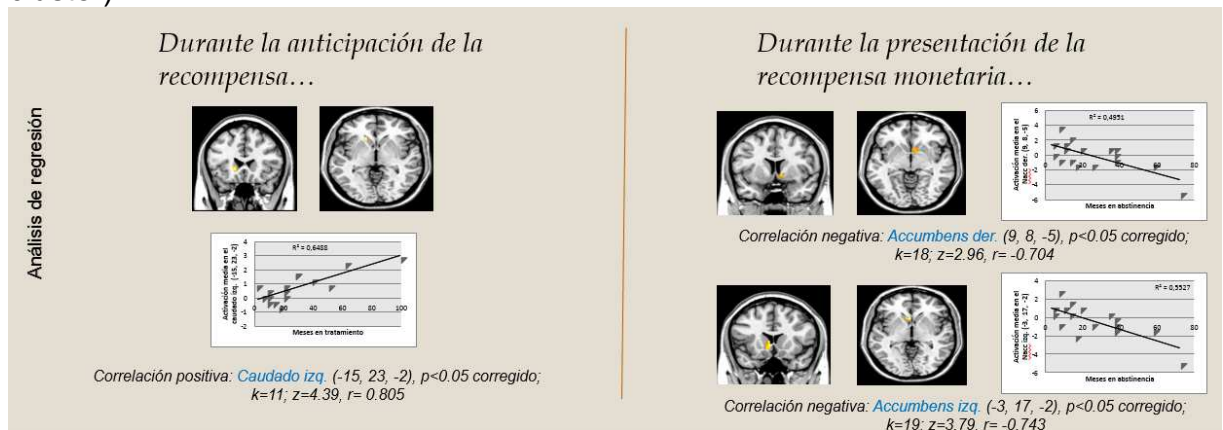
Para averiguar si los pacientes y los controles diferían en el efecto que les produce la recompensa y el castigo a nivel cerebral tanto en la anticipación como en la reactividad, analizamos la interacción entre las diferentes condiciones y ambos grupos experimentales (controles y pacientes). Los pacientes mostraron una menor activación en el estriado en comparación con el grupo control durante la anticipación de recompensa monetaria. Este patrón se repitió en la reactividad, pero en el córtex prefrontal dorsolateral (Figura 17). Por otra parte, estudiando el grupo de pacientes, observamos una correlación positiva entre la activación del caudado izquierdo durante la anticipación de la recompensa y los meses en tratamiento; y una correlación negativa entre la actividad del núcleo accumbens de forma bilateral en la reacción a la recompensa y los meses en abstinencia (ver Figura 18).

Figura 17. Región de activación reducida en pacientes al ser comparados con los controles durante la anticipación y reactividad a recompensas monetarias ($p < 0.05$, corregido por múltiples comparaciones).



Der.: derecho, DLPFC: del inglés dorsolateral Prefrontal Cortex.

Figura 18. Correlación positiva entre el la actividad del estriado y los meses de tratamiento, y negativa para los meses de abstinencia. ($p < 0.05$, corregido a nivel de cluster)

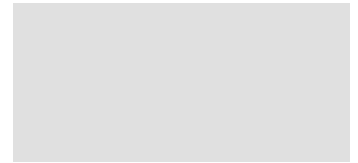





Abreviaturas: Der., derecho; izq., izquierdo; Accumbens: núcleo accumbens.

2. Refuerzo afectivo

El análisis de la activación cerebral durante la anticipación de un refuerzo afectivo y la respuesta ante la recepción del mismo se realizó utilizando un paradigma en el que una señal anticipaba la aparición de un determinado tipo de imagen con contenido afectivo (ver Figura 19).

Figura 19. Esquema de paradigma de procesamiento de imágenes condicionadas a la cocaína.



| | | |
|---|-----------------------------------|---|
| X | Ensayo apetitivo |  |
| + | Ensayo aversivo |  |
| # | Ensayo relacionado con las drogas |  |

Resultados conductuales

Los participantes debían pulsar el botón de respuesta cuando aparecía la señal de anticipación y la imagen afectiva, solo para mantener la atención focalizada en la tarea. Por otra parte, después de la sesión de resonancia los participantes valoraron todas las imágenes que habían visto dentro del escáner (en una escala de 1 a 9) para la dimensión de valencia (1, muy positiva; 9, muy negativa) y arousal (1, muy tranquilizante; 9, muy activadora). No se observaron diferencias entre pacientes y controles en cuanto a la valoración de las imágenes en estos dos tipos de dimensiones, aunque sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la valoración de los diferentes tipos de imágenes para ambas dimensiones. Por otra parte, en el grupo de pacientes se destaca que se las imágenes condicionadas a la droga son valoradas subjetivamente con una valencia similar a las imágenes aversivas (ver Figura 20).

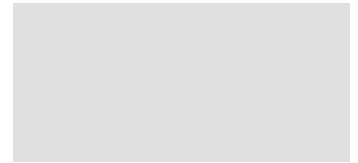
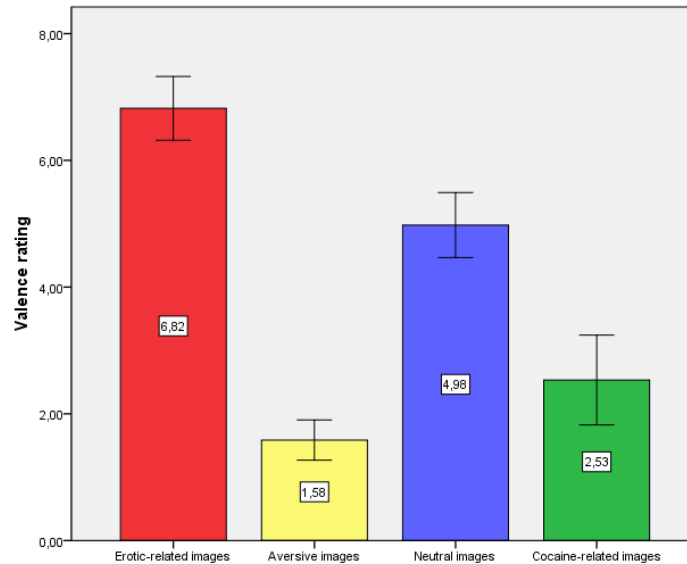


Figura 20. Valoración subjetiva del grupo de pacientes en relación a la valencia afectiva.



Resultados funcionales

En el grupo de pacientes, observamos que la imagen condicionada a la droga y las imágenes apetitivas muestran un paralelismo en su activación del núcleo accumbens (ver Figura 21). Sin embargo, no se observa ningún paralelismo con el procesamiento de imágenes aversivas.

Figura 21. Activación del núcleo accumbens por imágenes eróticas y señales condicionadas a la droga.



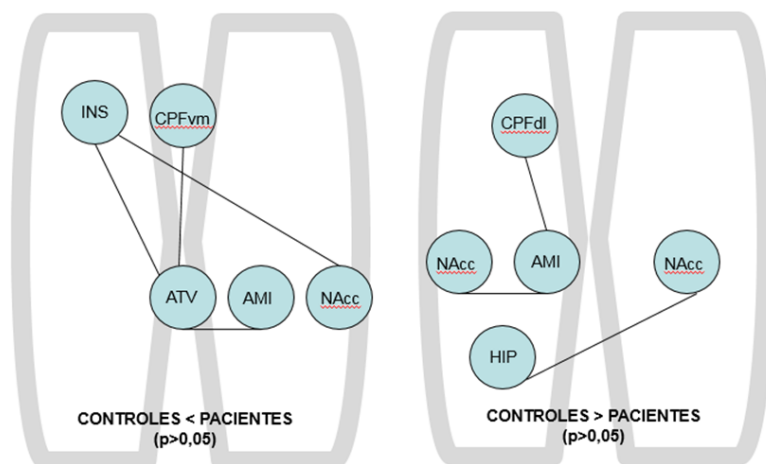
En relación al procesamiento del refuerzo, hemos visto como la anticipación a la recompensa monetaria muestra una reducida activación del estriado en pacientes con adicción a la cocaína y que ésta se relaciona con variables clínicas como los meses de tratamiento o los meses de consumo de cocaína. Mientras que los pacientes muestran una mayor actividad que los controles en el córtex prefrontal dorsolateral cuando reaccionan a la recompensa monetaria. Por otro lado, las imágenes relacionadas con la droga son valoradas incluso más negativamente que las imágenes aversivas, sin embargo su procesamiento cerebral se asemeja al de imágenes apetitivas.



- Objetivo 4. Analizar los efectos del policonsumo sobre el funcionamiento cerebral en reposo, y la conectividad funcional entre las regiones cerebrales implicadas en los procesos cognitivos y motivacionales implicados en el fenómeno de la adicción.

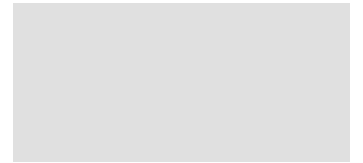
Para realizar esta parte del proyecto utilizamos una técnica de neuroimagen funcional conocida como *Resting State*, la cual evalúa las interacciones entre diferentes regiones cerebrales cuando el sujeto no está realizando ninguna tarea explícita dentro del escáner de resonancia. El análisis se fundamenta en que ante la ausencia de una tarea externa que solicite recursos cerebrales, se producen fluctuaciones espontáneas en la señal BOLD. Se realizó un análisis de conectividad funcional basado en ROIs, las cuales fueron seleccionadas basándose en aquellas regiones cerebrales cuya conexión se ha visto alterada en pacientes adictos a la cocaína en la literatura previa. Como podemos observar en la Figura 22, cuando comparamos controles y pacientes, los controles muestran una menor conexión entre el área tegmental ventral (ATV) y el córtex prefrontal ventromedial, la ínsula izquierda y la amígdala derecha, así como entre el núcleo accumbens derecho y la ínsula izquierda. Mientras que su conectividad es mayor que los pacientes entre la amígdala izquierda, el núcleo accumbens izquierdo y el córtex prefrontal dorsolateral, y entre el núcleo accumbens derecho y el hipocampo izquierdo.

Figura 22. Diferencias en la conectividad entre diferentes regiones cerebrales en controles y pacientes.

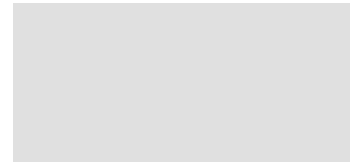


Abreviaturas: Ins.: ínsula, CPFvm: córtex prefrontal ventromedial, ATV: área tegmental ventral, AMI: amígdala, NAcc: Núcleo Accumbens, CPFdl: córtex prefrontal dorsolateral, HIP: hipocampo.

En resumen, los pacientes con adicción a la cocaína muestran un patrón de conectividad diferente a los controles entre regiones frontales, estriatales y límbicas. Las regiones identificadas con un patrón de conectividad funcional alterado son similares a las observadas en la literatura previa, aunque generalmente los pacientes con adicción a la cocaína siempre muestran un patrón de conectividad reducido.



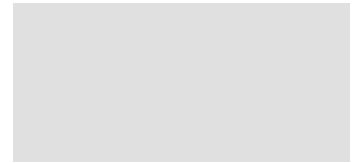
| METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO | |
|---|--|
| PROYECTADO | EJECUTADO |
| <p>Fase 1. Meses 0-24. Reclutamiento y selección de pacientes policonsumidores con preferencia por la cocaína y participantes controles (personas sanas)</p> | <p>Fase 1. Se reclutaron un total de 80 pacientes y 79 controles equiparables en cuanto a variables sociodemográficas como la edad, el sexo y los años de escolarización según cada tipo de estudio. Durante su reclutamiento se exploró el patrón de posible consumo de drogas en los controles y se evaluaron variables clínicas relacionadas con la severidad del policonsumo, en el caso de los pacientes, a través de entrevistas clínicas. Además, se recogieron datos relacionados con las diferencias individuales en personalidad, y variables neuropsicológicas en ambos grupos de participantes.</p> |
| <p>Fase 2. Meses 0-6. Puesta a punto de las tareas (programación) y secuencias de resonancia, así como administración piloto a muestras de estudiantes. Preprocesado y análisis sobre las pruebas. Modificación y versión final de las mismas.</p> | <p>Fase 2. Se programaron cuatro tareas diferentes y se realizaron estudios piloto de las mismas para optimizarlas y comprobar que su diseño era el adecuado para los fines planteados.</p> |
| <p>Fase 3. Meses 3-28. Administración de las tareas experimentales en RMf.</p> | <p>Fase 3. A medida que se iban reclutando pacientes y controles, se iban realizando sesiones de adquisición de datos de Resonancia Magnética Funcional.</p> |
| <p>Fase 4. Meses 5-32. Preprocesado de datos mediante SPM5. Análisis final de resultados.</p> | <p>Fase 4. Los datos fueron analizados con el programa SPM8, una nueva versión del mismo software especificado en el proyecto. En primer lugar se realizó el preprocesado estándar de las imágenes adquiridas en Resonancia Magnética (corrección temporal de la adquisición, realineamiento, corrección de registro, segmentación, normalización y suavizado). Tras este paso se llevó a cabo el análisis a nivel de efectos fijos donde se definieron las variables que se consideraron de interés (ej. respuesta cerebral ante la señal) y las que no (ej. respuesta cerebral</p> |



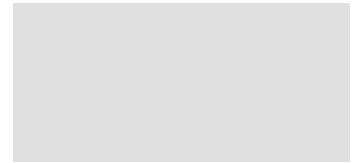
| | |
|---|--|
| <p>Fase 5. Meses 24-36. Comunicación y publicación de resultados. En esta fase se incluye el plan de difusión de datos a la ciudadanía</p> | <p>ante un punto de fijación). Por último, se realizó el análisis a nivel de efectos aleatorios para estudiar cómo la adicción afecta la actividad cerebral cuando los participantes ejecutan una determinada tarea (ej. comparar pacientes y controles). También se están realizando análisis sobre las imágenes estructurales.</p> <p>Fase 5. El proyecto ya ha tenido como resultado las primeras publicaciones, a parte de las comunicaciones a congresos y a la ciudadanía como se indica más adelante en el documento. Sin embargo, no es una labor concluida pues todavía tenemos varios compromisos adquiridos de cara a la organización de charlas y conferencias.</p> |
|---|--|

ACTIVIDADES

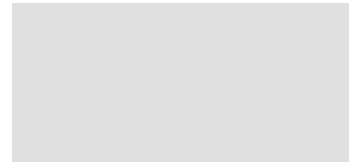
| PROYECTADAS | EJECUTADAS |
|---|--|
| <p>a) Programación y optimización de paradigmas.</p> <p>b) Muestreo de participantes controles.</p> | <p>a) Empleamos el software Presentation ® (v.13; Neurobehavioral Systems) para la preparación de los cuatro paradigmas planteados en el proyecto.</p> <p>b) Para reclutar personas sanas fuera del contexto universitario y con las características demográficas que se adaptaran a las establecidas en el planteamiento del proyecto, se prepararon carteles donde se explicaban las principales características del estudio y se colocaron en ciertos contextos para así ampliar el rango de la posible muestra a utilizar. También se redactó un anuncio de periódico que fue publicado en el periódico Mediterráneo de Castellón. Aquellos sujetos que se ofrecieron voluntarios para participar en nuestros estudios, pasaron por una entrevista en la que se exploraban variables de patrón de consumo para evaluar si cumplían o no con los criterios de la muestra a seleccionar para contestar las</p> |



| | |
|---|--|
| <p>c) Muestreo de pacientes policonsumidores.</p> <p>d) Realización de entrevista clínica.</p> <p>e) Adquisición de datos estructurales y funcionales.</p> <p>f) Planificación y puesta en marcha de los procesos de análisis estadísticos (interpretación de resultados)</p> <p>g) Difusión de resultados</p> | <p>preguntas planteadas en el proyecto.</p> <p>c) Para reclutar al grupo de pacientes, se acudió de forma periódica a las unidades de conductas adictivas colaboradoras para realizar un vaciado de las historias clínicas de los pacientes que podían ser candidatos a participar en los estudios planteados en el proyecto.</p> <p>d) Las entrevistas clínicas y la evaluación neuropsicológica se realizó en una de las salas de nuestro laboratorio.</p> <p>e) Desde el inicio del proyecto, los participantes responsables de esta actividad acudieron semanalmente a sesiones de resonancia (por lo menos una por semana) en el Hospital Provincial de Castellón para obtener los datos anatómicos y funcionales.</p> <p>f) Antes de analizar los datos se realizaron reuniones que dieron lugar a discusiones científicas para plantear los procesos de análisis más ajustados a las posibilidades y recursos con los que se contaba y así potenciar al máximo las posibilidades de obtención de resultados y su interpretación. Una vez analizados los datos y obtenidos los resultados, se procedió a compararlos con las hipótesis planteadas en el proyecto e interpretarlos en función de la literatura previa.</p> <p>g) Se ha asistido a un amplio grupo de congresos de ámbito nacional e internacional. Además, se han realizado comunicaciones en foros académicos como la Universidad del País Vasco o la Universitat Jaume I tanto para personal académico como alumnado. Actualmente se están preparando conferencias divulgativas de los resultados del proyecto en la Fundación</p> |
|---|--|



| | |
|--|--|
| | <p>PATIM y el Hospital General de Castellón. Nos gustaría publicar algún otro resultado relacionado con el proyecto antes de dar estas comunicaciones, por lo que lo estamos retrasando. Además, se ha realizado divulgación a nivel de prensa en medios como:</p> <p><u>Viaje al cerebro del cocainómano para tratarlo</u> (<i>Mediterráneo, 05/03/2014</i>) L'investigador de la Universitat Jaume I Alfonso Barros, investiga el funcionament de la ment dels addictes a la cocaïna per a cercar un tractament efectiu</p> <p><u>Naranja</u> (<i>Mediterráneo, 05/03/2014</i>) Alfonso Barros, investigador de la Universitat Jaume I, estudia els efectes de la cocaïna i el tractament d'aquesta drogaaddicció</p> <p><u>Un estudio de la UJI rebela los cambios que produce la cocaína en el cerebro humano</u> (<i>Levante de Castelló, 05/03/2014</i>) Un projecte de la Universitat Jaume I dirigit pel professor Alfonso Barros investiga els canvis estructurals i funcionals de la cocaïna i com actúa la seua addicció</p> <p><u>Los cambios cerebrales por la cocaína provocan adicción</u> (<i>El Mundo - Castellón al Día, 05/03/2014</i>) Una recerca de la Universitat Jaume I, aprofundeix en les alteracions funcionals i estructurals del consum de la cocaïna</p> <p>SINC: http://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-cambios-estructurales-y-funcionales-que-provoca-la-cocaïna-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion</p> |
|--|--|



SINC video:

<http://www.agenciasinc.es/Multimedia/Videos/Los-cambios-estructurales-y-funcionales-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion>

Alphagalileo:

Español:

<http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=139587&CultureCode=es>

ingles:

<http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=139587&CultureCode=en>

valenciano:

<http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=139587&CultureCode=ca>

La Vanguardia:

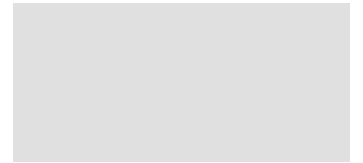
<http://www.lavanguardia.com/20140304/54401999470/un-estudio-de-la-uji-revela-que-los-cambios-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la.html>

20 minutos:

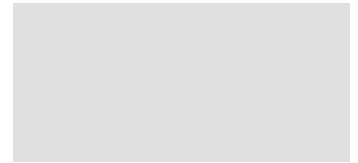
<http://www.20minutos.es/noticia/2074922/0/>

Europa Press

<http://www.europapress.es/valencia/noticia-estudi-uji-revela-els-canvis-provoca-cocaina->



| | |
|--|--|
| | <p>cervell-afavorixen-laddiccio-20140304132548.html</p> <p>Castellón noticias</p> <p>http://www.castellonnoticias.com/estudio-uji-cerebro-cocaina/119183</p> <p>News Esp</p> <p>http://www.newsesp.com/noticias/un-estudio-la-uji-revela-los-cambios-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion</p> <p>La información</p> <p>http://noticias.lainformacion.com/salud/terapia/un-estudio-de-la-uji-revela-que-los-cambios-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion_1jPU1eGEVVu5AfUJ3Ozlh3/</p> <p>Telecinco.es</p> <p>http://www.telecinco.es/informativos/sociedad/provoca-cocaina-cerebro-favorecen-adiccion_0_1758225191.html</p> <p>Cuatro</p> <p>http://www.cuatro.com/noticias/tecnologia/cocaina-droga-cambios-el-cerebro-adiccion-dependencia_0_1758225281.html</p> |
|--|--|



| | |
|--|--|
| | <p>Posbuzzme http://www.popbuzz.me/es/p/3134694/</p> <p>El Mundo http://www.elmundo.es/comunidad-valenciana/2014/03/04/5315d64aca4741e4748b4579.html</p> <p>Actualidad http://actualidades.es/noticias/los-cambios-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion</p> |
| | |

DIVULGACIÓN A TRAVÉS DE COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES.

Tipo de participación: Comunicación

Título: Altered mesocorticolimbic brain pattern activation during monetary reward processing in cocaine addiction.

Autoría (por orden de firma): J.C. Bustamante, A. Barrós-Loscertales, V. Costumero, N. Ventura-Campos, P. Fuentes, P. Rosell-Negre, J.J. Llopis, C. Ávila.

Congreso: 1st joint Meeting BASP-SEPEX

Lugar de realización: Liege (Belgium)

Año: 2012

Tipo de participación: Presentación póster

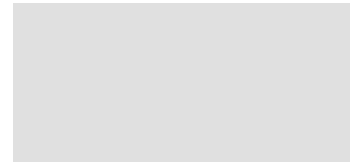
Título: Sensitivity to reward modulates brain activity and connectivity during erotic stimulus processing.

Autoría (por orden de firma): V. Costumero, A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, N. Ventura-Campos, P. Fuentes, P. Rosell-Negre, C. Ávila.

Congreso: 1st joint Meeting BASP-SEPEX

Lugar de realización: Liege (Belgium)

Año: 2012



Tipo de participación: Presentación póster

Título: Efectos de la adicción a la cocaína sobre la respuesta del estriado a las recompensas monetarias

Autoría (por orden de firma): J.C. Bustamante; A. Roberto Barrós-Loscertales; V. Costumero; N. Ventura Campos; P. Fuentes-Claramonte; P. Rosell-Negre; J.J. Llopis; C. Ávila.

Congreso: XXI Reunión de la Sociedad de Psiquiatría de la Comunidad Valenciana

Lugar de realización: Castellón

Año: Junio 2012

Tipo de participación: Comunicación

Título: Las diferencias individuales en Sensibilidad a la Recompensa modulan la actividad cerebral en la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales.

Autoría (por orden de firma): P. Rosell-Negre, J.C. Bustamante, V. Costumero, P. Fuentes, A. Barrós-Loscertales.

Congreso: I Jornadas de Investigación para los estudiantes de Psicología

Lugar de realización: Castellón

Año: Diciembre 2012

Tipo de participación: Ponencia

Título: Neural basis for motivation and cognitive control: decision making effects

Autoría (por orden de firma): A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, P. Rosell-Negre, P. Fuentes-Claramonte, V. Costumero, C. Ávila.

Congreso: International symposium sejd13. Sociedad para el estudio de los juicios y las decisiones

Ciudad de realización: Granada, Andalucía, España

Fecha de realización: 26/09/2013

Tipo de participación: Póster

Título: Reward sensitivity is associated with brain activity during erotic stimulus processing

Autoría (por orden de firma): V. Costumero, A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, N. Ventura-Campos, P. Fuentes-Claramonte, P. Rosell-Negre, C. Ávila.

Congreso: ISSID Conference. The international society for the study of individual differences

Ciudad de realización: Barcelona, Cataluña, España

Fecha de realización: 22/07/2013



Tipo de participación: Póster

Título: Reward sensitivity modulation of brain activity during response inhibition

Autoría (por orden de firma): P. Fuentes-Claramonte, A. Barrós-Loscertales, Aina Rodríguez Pujadas, N. Ventura-Campos, J. C. Bustamante, V. Costumero, P. Rosell-Negre, C. Ávila.

Congreso: ISSID Conference. The international society for the study of individual differences

Ciudad de realización: Barcelona, Cataluña, España

Fecha de realización: 22/07/2013

Tipo de participación: Póster

Título: Hypersensitivity to reward and punishment outcomes in cocaine addicts.

Autoría (por orden de firma): A. Barrós-Loscertales, M.A. Parcet, J. C. Bustamante, P. Rosell-Negre; V. Costumero, P. Fuentes-Claramonte; C. Ávila.

Congreso: 11th World Congress of Biological Psychiatry. World federation of societies of biological psychiatry.

Ciudad de realización: Kyoto, Japón

Fecha de realización: 23/06/2013

Tipo de participación: Póster

Título: Is there similarity in drug-related, appetitive and aversive cues processing? Drug "liking" in terms of brain response.

Autoría (por orden de firma): J.C. Bustamante, C. Ávila, A. Barrós-Loscertales, P. Rosell-Negre, V. Costumero, P. Fuentes-Claramonte, N. Ventura-Campos, J.J. Llopis.

Congreso: 11th World Congress of Biological Psychiatry. World federation of societies of biological psychiatry.

Ciudad de realización: Kyoto, Japón

Fecha de realización: 23/06/2013

Tipo de participación: Póster

Título: Reward sensitivity modulates the activity in attentional brain networks during the anticipation to reward.

Autoría (por orden de firma): V. Costumero, A. Barrós-Loscertales, J. C. Bustamante, P. Fuentes-Claramonte; P. Rosell-Negre, N. Ventura-Campos; C. Ávila.

Congreso: 11th World Congress of Biological Psychiatry. World federation of societies of biological psychiatry.

Ciudad de realización: Kyoto, Japón

Fecha de realización: 23/06/2013



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Tipo de participación: Póster

Título: Sensitivity to reward modulates the interaction of cognitive and motivational processes: a proposal for disinhibitory disorders.

Autoría (por orden de firma): P. Rosell-Negre, C. Ávila, J. C. Bustamante, V. Costumero, P. Fuentes-Claramonte, A., Barrós-Loscertales

Nombre del congreso: 11th World Congress of Biological Psychiatry. World federation of societies of biological psychiatry

Ciudad de realización: Kyoto, Japón

Fecha de realización: 23/06/2013

Tipo de participación: Póster

Título: Modulación disminuida de la red fronto-estriatal durante el procesamiento de imágenes eróticas en pacientes dependientes a la cocaína.

Autoría (por orden de firma): V. Costumero, J.C. Bustamante, P. Rosell-Negre, P. Fuentes-Claramonte, J.J. Llopis-Llacer, C. Ávila, A. Barrós-Loscertales, A.

Nombre del congreso: "XLI Jornadas Nacionales Socidrogalcohol".

Ciudad de realización: Sevilla.

Fecha de realización: 2014

Tipo de participación: Póster

Título: Las contingencias motivacionales durante la inhibición conductual incrementan la activación cerebral en pacientes con adicción a la cocaína.

Autoría (por orden de firma): P. Rosell-Negre, J. C. Bustamante, P. Fuentes-Claramonte, V. Costumero, J.J. Llopis-Llacer, A. Barrós-Loscertales.

Nombre del congreso: "XLI Jornadas Nacionales Socidrogalcohol".

Ciudad de realización: Sevilla.

Fecha de realización: 2014

Tipo de participación: Comunicación Oral

Título: La reacción cerebral al reforzamiento se asocia a la toma de decisiones en pacientes con adicción a la cocaína.

Autoría (por orden de firma): A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, P. Rosell-Negre, V. Costumero, J.J. Llopis-Llacer, N. Ventura-Campos, C. Ávila.

Nombre del congreso: "XLI Jornadas Nacionales Socidrogalcohol".

Ciudad de realización: Sevilla.

Fecha de realización: 2014



Tipo de participación: Póster

Título: Behavioral correlates of brain activity in response inhibition: role of performance variability

Autoría (por orden de firma): P. Fuentes-Claramonte; A. Rodríguez Pujadas; N. Ventura Campos; V. Costumero; J.C. Bustamante; C. Ávila; P. Rosell-Negre, A. Barrós-Loscertales.

Nombre del congreso: 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping

Ciudad de realización: Hamburg, Alemania

Fecha de realización: 08/06/2014

Tipo de participación: Póster

Título: Lower modulation of left frontoparietal network during erotic stimuli processing in cocaine patients

Autoría (por orden de firma): V. Costumero; J.C. Bustamante; P. Fuentes-Claramonte; P. Rosell-Negre; J.J. Llopis; A. Barrós-Loscertales.

Nombre del congreso: 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping

Ciudad de realización: Hamburg, Alemania

Fecha de realización: 08/06/2014

Tipo de participación: Póster

Título: Neural hyperactivation in cocaine addicts during stop signal task with reward contingencies

Autoría (por orden de firma): P. Rosell-Negre; J.C. Bustamante; P. Fuentes Claramonte; V. Costumero; A. Barrós-Loscertales.

Nombre del congreso: 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping

Ciudad de realización: Hamburg, Alemania

Fecha de realización: 08/06/2014

Tipo de participación: Póster

Título: Reactivity to feedback associates with immediate decision making: controls vs. cocaine addicts

Autoría (por orden de firma): A. Barrós-Loscertales; J.C. Bustamante; P. Rosell-Negre; V. Costumero; P. Fuentes Claramonte; N. Ventura Campos.

Nombre del congreso: 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping

Ciudad de realización: Hamburg, Alemania

Fecha de realización: 08/06/2014



EN CASO DE FINANCIACIÓN DE ESTANCIA AVALADA POR EL NIDA:

- **Objetivos alcanzados**
- **Actividades realizadas vinculadas con el proyecto**
- **Duración de la estancia**
- Aunque la estancia estaba financiada y se intentó llevar adelante, no se pudo realizar porque la beneficiaria de la misma fue diagnosticada de una patología grave días antes de su desplazamiento, tal y como se hizo saber a la dirección del Plan Nacional sobre Drogas, así como al centro receptor.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)

La aplicabilidad de unos resultados fruto de la investigación experimental es siempre especulativa. Sin embargo, consideramos que de la realización de nuestro proyecto se pueden derivar varios resultados a ser tenidos en cuenta de cara al diseño del programas de intervención, tal y como se describen a continuación.

En contradicción con resultados previos en investigación experimental sobre el funcionamiento cerebral de pacientes con adicción a la cocaína, nuestro estudio ha mostrado que estos son capaces de beneficiarse del reforzamiento para la mejora de sus funciones ejecutivas. Los resultados en investigaciones previas habían mostrado déficits en el proceso de control cognitivo a nivel inhibitorio, de interferencia, planificación y memoria de trabajo, que sumado a la reducida sensibilidad a reforzadores como el dinero, hicieron hipotetizar unos resultados diferentes a los obtenidos. Si dos procesos están alterados difícilmente la suma de ambos podía dar como resultado algo positivo. Sin embargo, lo que hemos observado en este proyecto es que las contingencias de reforzamiento monetario mejoran el control cognitivo de los pacientes con adicción a la cocaína. Este resultado, trasladado a la práctica, implica que la motivación adecuada mejorará los resultados de la intervención. El dinero ya se ha utilizado como forma de mantener la abstinencia y la adherencia al tratamiento, pero este proyecto hace pensar más allá. Así, una motivación suficiente por la abstinencia favorecerá el control inhibitorio necesario para mantenerse abstinentes reduciendo el número de recaídas. A nivel cerebral, este esfuerzo reforzado por el dinero en el proyecto se refleja en una actividad cerebral incrementada. Esto es interpretado como que los pacientes con adicción a la cocaína necesitan una mayor actividad cerebral para beneficiarse de las contingencias motivacionales para el correcto funcionamiento de sus funciones ejecutivas, pero pueden beneficiarse.

Por otro lado, el estudio sobre la toma de decisiones informa sobre la consideración que se debe tener de cara a los efectos adversos de las recompensas monetarias, dado que pueden favorecer un patrón de comportamiento impulsivo. Así, los pacientes con adicción a la cocaína tomaron decisiones más rápidamente después de haber obtenido una recompensa que un castigo, cambiando menos en su criterio de respuesta, lo que puede hacer pensar en una posible consecuencia a tener en



consideración de clara a la implementación de programas de intervención basados en la recompensa. El uso de la recompensa puede favorecer patrones de conductas más impulsivas que en ambientes poco controlados podrían ser contraproducentes para los pacientes.

Finalmente, destacar que el estudio de la respuesta cerebral a estímulos condicionados a la droga muestra un procesamiento paralelo al procesamiento de estímulos apetitivos. Los resultados son coherentes con el informe verbal habitual de pacientes con adicción a la cocaína que informan negativamente sobre las consecuencias del consumo, lo que puede ser identificado con el concepto de “liking” subjetivo, como comúnmente se utiliza en el contexto de la hipótesis de sensibilización al incentivo de Robinson y Berridge. Por otro lado, el cerebro mostró una reacción similar a la manifestada durante el procesamiento de estímulos apetitivos, pero no similar al procesamiento de estímulos aversivos. Esta respuesta se puede interpretar como acorde a la respuesta al “wanting” a nivel fisiológico. En resumen, la disociación entre el informe verbal del adicto y su conducta manifiesta se puede ver reflejada en este estudio del proyecto, lo que puede tener un valor informativo para el profesional y el paciente como mínimo.

**TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS A LA CIUDADANÍA:
ACCIONES LLEVADAS A CABO.** (En caso de memoria segunda anualidad y final)

La transferencia de resultados a la ciudadanía la podemos dividir en tres partes: la difusión al alumnado; la difusión en asociaciones y centros médicos; y la difusión en los medios de comunicación e internet.

DIFUSIÓN SOCIAL AL ALUMNANDO:

La difusión al alumnado de la universidad se realizó en la Universitat Jaume I mediante nuestra participación en jornadas de investigación para estudiantes de la propia universidad.

Título: Las diferencias individuales en Sensibilidad a la Recompensa modulan la actividad cerebral en la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales.

Autoría (por orden de firma): P. Rosell-Negre, J.C. Bustamante, V. Costumero, P. Fuentes, A. Barrós-Loscertales.

Congreso: I Jornadas de Investigación para los estudiantes de Psicología

Lugar de realización: Castellón

Año: Diciembre 2012

Además, aprovechando las jornadas que dieron lugar a la fundación de la “Sociedad para el estudio de los juicios y la toma de decisiones” se realizó una conferencia dirigida a profesores y alumnos sobre los resultados del proyecto, similar a la que se había realizado el año anterior en la Universidad del País Vasco.

Tipo de participación: Ponencia

Título: Neural basis for motivation and cognitive control: decision making effects



Autoría (por orden de firma): A. Barrós-Loscertales, J.C. Bustamante, P. Rosell-Negre, P. Fuentes-Claramonte, V. Costumero, C. Ávila.

Congreso: International symposium seiyd13. Sociedad para el estudio de los juicios y las decisiones

Ciudad de realización: Granada, Andalucía, España

Fecha de realización: 26/09/2013

Además, se está concertando una conferencia en la Universidad de Zaragoza para comienzos del mes de febrero.

DIFUSIÓN EN CENTROS MÉDICOS Y ASOCIACIONES.

El contacto con el Director de Atención Primaria en el Hospital General Universitario de Castellón con la finalidad de llevar adelante nuevos proyectos planteo el interés sobre la realización de dos charlas divulgativas de los resultados del proyecto. Aunque todavía no se han realizado porque queremos concretar más los resultados, una de las charlas ofrecerá los resultados del proyecto y otra describirá la labor de colaboración entre las Unidades de Conductas Adictivas que han colaborado en este proyecto y la Universitat Jaume I a nivel de investigación. Además, estamos en contacto con Francisco López Segarra de la fundación PATIM en Castellón para charlas divulgativas para los usuarios.

DIVULGACIÓN EN MEDIOS DE COMUNICACIÓN E INTERNET:

A continuación detallamos la comunicación en prensa escrita e internet realizada a partir de la realización del proyecto.

Viaje al cerebro del cocainómano para tratarlo (Mediterráneo, 05/03/2014)

L'investigador de la Universitat Jaume I Alfonso Barros, investiga el funcionament de la ment dels addictes a la cocaïna per a cercar un tractament efectiu

Naranjada (Mediterráneo, 05/03/2014)

Alfonso Barros, investigador de la Universitat Jaume I, estudia els efectes de la cocaïna i el tractament d'aquesta drogaaddició

Un estudio de la UJI rebela los cambios que produce la cocaína en el cerebro humano (Levante de Castelló, 05/03/2014)

Un projecte de la Universitat Jaume I dirigit pel professor Alfonso Barros investiga els canvis estructurals i funcionals de la cocaïna i com actúa la seua addició

Los cambios cerebrales por la cocaína provocan adicción (El Mundo - Castellón al Día, 05/03/2014)

Una recerca de la Universitat Jaume I, aprofundeix en les alteracions funcionals i estructurals del consum de la cocaïna

SINC:



<http://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-cambios-estructurales-y-funcionales-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion>

SINC video:

<http://www.agenciasinc.es/Multimedia/Videos/Los-cambios-estructurales-y-funcionales-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion>

Alphagalileo:

Español:

<http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=139587&CultureCode=es>

ingles: <http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=139587&CultureCode=en>

valenciano:

<http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=139587&CultureCode=ca>

La Vanguardia:

<http://www.lavanguardia.com/20140304/54401999470/un-estudio-de-la-uji-revela-que-los-cambios-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la.html>

20 minutos:

<http://www.20minutos.es/noticia/2074922/0/>

Europa Press

<http://www.europapress.es/valencia/noticia-estudi-uji-revela-els-canvis-provoca-cocaina-cervell-afavorixen-laddiccion-20140304132548.html>

Castellón noticias

<http://www.castellonnoticias.com/estudio-uji-cerebro-cocaina/119183>

News Esp

<http://www.newsesp.com/noticias/un-estudio-la-uji-revela-los-cambios-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion>

La información

http://noticias.lainformacion.com/salud/terapia/un-estudio-de-la-uji-revela-que-los-cambios-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion_1jPU1eGEVVu5AfUJ3Ozlh3/

Telecinco.es

http://www.telecinco.es/informativos/sociedad/provoca-cocaina-cerebro-favorecen-adiccion_0_1758225191.html

Cuatro

http://www.cuatro.com/noticias/tecnologia/cocaina-droga-cambios_el_cerebro-adiccion-dependencia_0_1758225281.html

Posbuzzme



<http://www.popbuzz.me/es/p/3134694/>

El Mundo

<http://www.elmundo.es/comunidad-valenciana/2014/03/04/5315d64aca4741e4748b4579.html>

Actualidad

<http://actualidades.es/noticias/los-cambios-que-provoca-la-cocaina-en-el-cerebro-favorecen-la-adiccion>

NCI ha incluido el video en su informativo y lo retwitea

<https://twitter.com/NCIUniversidad/status/448124587755044864/photo/1>

Madrid

<http://www.madrimasd.org/informacionldi/analisis/analisis/analisis.asp?id=60412>

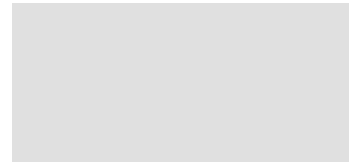
PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

No se han obtenido.

OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN: importe, procedencia y aplicación

No hay otras subvenciones que financien este proyecto. Si que se está haciendo uso de diversos recursos propios de los que ya disponíamos para llevar a cabo el proyecto:

- Un escáner Siemens 1.5T.
- Un sistema de gafas compatibles con resonancia magnética VisuaStim (Resonance Technologies Inc). Coste estimado 13000€.
- Dos sistemas de respuesta compatible con resonancia magnética (Response Box; Nordic Neurolab Inc). Coste estimado actual 10000€.
- Un sistema de sincronización escáner-ordenador (SyncBox; Nordic Neurolab Inc.). Coste estimado actual 10000€.



SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS: organismo, convocatoria y cantidad.

Actualmente el equipo de investigación está preparando la solicitud de nueva financiación para continuar para adelante con esta línea de investigación. De hecho se contempló la solicitud de un nuevo proyecto en la convocatoria de este año de ayudas para estudios en drogadicción, pero no se encontró un ajuste con las líneas de investigación preferentes.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigacion@msssi.es la presente memoria.

En Castellón a 22 de Diciembre de 2014

FIRMA