



JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

3ª ANUALIDAD

FINAL



**Número Expediente:** 2009/052

**Investigador Principal:** ANTONIO VERDEJO GARCÍA

**Otros Investigadores:**

José Miguel Martínez González

Blanca Gutiérrez Martínez

Estibaliz Arce Cirauqui

Miguel Pérez García

Jorge Cervilla Ballesteros

Óscar Lozano Rojas

Mitona Pujadas

Natalia Albein Urios (Investigadora predoctoral contratada con financiación del proyecto)

**Título Proyecto o subproyecto**

COMPLICACIONES NEUROPSICOLÓGICAS Y DE NEUROIMAGEN ASOCIADAS A LA COMORBILIDAD ENTRE TRASTORNOS DE PERSONALIDAD Y CONSUMO DE COCAÍNA (COPERNICO).

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

**Organismo:** UNIVERSIDAD DE GRANADA

**Centro:** FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Departamento:** PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

**Comunidad Autónoma:** ANDALUCÍA

**Duración:** 3 AÑOS

**Fecha de inicio:** 2009

**Fecha de finalización:** 2012

**Año Convocatoria:** 2009

**Área Temática:** Bases neuropsicológicas y genéticas de la comorbilidad entre adicción a cocaína y trastornos de personalidad.

**Palabras Clave:** Cocaína; Neuropsicología; Neuroimagen; Comorbilidad; Trastornos de Personalidad.



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

**Fundamentación:** Los trastornos por consumo de cocaína presentan una alta comorbilidad con trastornos de personalidad (entre el 47 y el 74% según distintos estudios). Esta comorbilidad está asociada con peor pronóstico clínico y mayor riesgo de consumos durante la abstinencia. Los trastornos de personalidad (TP) comparten con la adicción factores de vulnerabilidad y alteraciones neuropsicológicas y de funcionamiento cerebral relacionadas con las funciones ejecutivas y los circuitos fronto-subcorticales, pero hasta la fecha no se han estudiado las bases genéticas y las complicaciones neuropsicológicas asociadas a la comorbilidad de ambos trastornos, ni el papel de éstas en la evolución del tratamiento.

**Objetivos:** (1) Determinar las alteraciones de las funciones ejecutivas y del funcionamiento de sistemas cerebrales frontales-subcorticales asociadas a la comorbilidad del consumo de cocaína y trastornos de personalidad. (2) Determinar las alteraciones comunes vs. diferenciales de las funciones ejecutivas y el funcionamiento frontal-subcortical de consumidores de cocaína con distintos trastornos de personalidad comórbidos (Grupo B vs. Grupo C). (3) Explorar la interacción entre los polimorfismos genéticos de riesgo, endofenotipos de funcionamiento neuropsicológico y patrones de activación/conectividad cerebral, y la comorbilidad del consumo de cocaína y trastornos de personalidad. (4) Investigar la capacidad predictiva del rendimiento ejecutivo y el funcionamiento frontal-subcortical sobre indicadores de: gravedad de los TP, severidad de la adicción, variables mediadoras del éxito del tratamiento y resultados del tratamiento (consumos durante el tratamiento) medidos a través de un periodo de seguimiento de seis meses.

**Participantes:** Se utilizarán dos grupos de estudio, formados por individuos con abuso/dependencia de cocaína con comorbilidad de TP del grupo B, e individuos con abuso/dependencia de cocaína con comorbilidad de TP del grupo C; y tres grupos de comparación, consistentes en individuos con abuso/dependencia de cocaína sin TP comórbidos, individuos diagnosticados con juego patológico (donde se han constatado alteraciones neuropsicológicas sin que medie efecto de sustancias psicoactivas), e individuos no consumidores de drogas. El tamaño muestral será de 42 individuos por grupo (Total=210 participantes).

**Material y métodos:** Se realizarán las siguientes exploraciones: (1) Diagnóstico psicopatológico de los trastornos de personalidad mediante la entrevista IPDE; (2) Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas mediante tareas de working memory (N-back), control inhibitorio (Stroop, Go/No-Go Afectiva), flexibilidad cognitiva (Prueba de Categorías), atención-reflexión-impulsividad (d2), percepción emocional (FEEST) y toma de decisiones (Iowa Gambling Task); (3) Resonancia Magnética Funcional (RMF) durante paradigmas de toma de decisiones sociales (Ultimatum Game), aprendizaje de errores (Probabilistic Reversal Learning) y autorregulación emocional (Tarea de Experimentación/Control Emocional); (4) Extracción y cuantificación de ADN para genotipado de polimorfismos de los genes DRD2 Taq1A, SLC6A4, MAOA, CREB1 y CRHR1; y (5) Seguimiento clínico a los 3 y 6 meses del inicio del estudio, incluyendo evaluaciones psicológicas de variables mediadoras y de resultado del tratamiento y obtención de muestras de cabello para análisis de tóxicos.

**Contexto:** Centro Provincial de Drogodependencias de Granada (Evaluación psicopatológica y neuropsicológica); Centro de Investigaciones Biomédicas del Parque Tecnológico de la Salud de la Universidad de Granada (Genotipado). Centro Diagnóstico de Granada (Resonancia Magnética Funcional).



**ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN:** (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)

1: Albein-Urios N, Verdejo-Román J, Asensio S, Soriano-Mas C, Martínez-González JM, Verdejo-García A. Re-appraisal of negative emotions in cocaine dependence: dysfunctional corticolimbic activation and connectivity. *Addict Biol.* 2012 Sep 14. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00497.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22978709.

2: Verdejo-García A, Contreras-Rodríguez O, Fonseca F, Cuenca A, Soriano-Mas C, Rodríguez J, Pardo-Lozano R, Blanco-Hinojo L, de Sola Llopis S, Farré M, Torrens M, Pujol J, de la Torre R. Functional alteration in frontolimbic systems relevant to moral judgment in cocaine-dependent subjects. *Addict Biol.* 2012 Jul 11. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00472.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22784032.

3: Carmona-Perera M, Verdejo-García A, Young L, Molina-Fernández A, Pérez-García M. Moral decision-making in polysubstance dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Dec 1;126(3):389-92. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.05.038. Epub 2012 Jun 29. PubMed PMID: 22749562.

4: Verdejo-García A, Clark L, Dunn BD. The role of interoception in addiction: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 Sep;36(8):1857-69. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.05.007. Epub 2012 May 29. PubMed PMID: 22659642.

5: Albein-Urios N, Martínez-González JM, Lozano O, Clark L, Verdejo-García A. Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Nov 1;126(1-2):1-6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.03.008. Epub 2012 Apr 3. PubMed PMID: 22475814.

6: Moreno-López L, Catena A, Fernández-Serrano MJ, Delgado-Rico E, Stamatakis EA, Pérez-García M, Verdejo-García A. Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Oct 1;125(3):208-14. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.02.012. Epub 2012 Mar 4. PubMed PMID: 22391134.

**MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:**

**Modificaciones a la metodología:**

Las modificaciones realizadas se han ido reportando en las correspondientes Memorias Anuales.

**Modificaciones al plan de trabajo:**

Las modificaciones realizadas se han ido reportando en las correspondientes Memorias Anuales.



### **OBJETIVOS PLANTEADOS:** (Transcribir los del proyecto original)

1. Determinar las alteraciones de las funciones ejecutivas y del funcionamiento de sistemas cerebrales frontales-subcorticales asociadas a la comorbilidad del consumo de cocaína y trastornos de personalidad.
2. Determinar las alteraciones comunes vs. diferenciales de las funciones ejecutivas y el funcionamiento frontal-subcortical de consumidores de cocaína con distintos trastornos de personalidad comórbidos (Grupo B vs. Grupo C).
3. Explorar la interacción entre los polimorfismos genéticos de riesgo, endofenotipos de funcionamiento neuropsicológico y patrones de activación/conectividad cerebral, y la comorbilidad del consumo de cocaína y trastornos de personalidad.
4. Investigar la capacidad predictiva del rendimiento ejecutivo y el funcionamiento frontal-subcortical sobre indicadores de: gravedad de los TP (siguiendo una aproximación dimensional), severidad de la adicción (historia toxicológica y patrones de consumo), variables mediadoras del éxito del tratamiento (craving, motivación para el tratamiento, autoeficacia) y resultados del tratamiento (calidad de vida y consumos durante el tratamiento) medidos a través de un periodo de seguimiento de seis meses.

### **OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS:**

1. En relación al Objetivo 1 del Proyecto, los resultados conductuales demuestran que los pacientes con comorbilidad entre dependencia a la cocaína y trastornos de personalidad del Clúster B presentan mayores niveles de impulsividad por falta de perseverancia y urgencia negativa y mayores déficits neuropsicológicos de regulación atencional e inhibición de respuesta con respecto a los pacientes sin diagnósticos comórbido y los sujetos control. Asimismo, las puntuaciones en las escalas/tests de urgencia negativa, inhibición y fluctuación atencional predijeron la presencia de diagnósticos duales con un alto nivel de especificidad (80%). Los resultados de neuroimagen demuestran que los pacientes con comorbilidad del Clúster B presentan reducciones significativas de la materia gris cerebral del polo temporal medial del hemisferio derecho con respecto a los pacientes sin diagnósticos comórbido y los sujetos control.

Estos resultados se han plasmado en un manuscrito que se encuentra actualmente en segunda fase de revisión en Drug and Alcohol Dependence:

Albein-Urios, N., Martinez-Gonzalez, J.M., Lozano, O., Moreno-Lopez, L., Soriano-Mas, C., Verdejo-Garcia, A. 'Negative urgency, disinhibition and reduced temporal pole gray matter characterize the comorbidity of cocaine dependence and personality disorders'.

2. En relación al Objetivo 2 del Proyecto, los resultados conductuales demuestran que los pacientes con comorbilidad entre dependencia a la cocaína y trastornos de personalidad del Clúster B vs. Clúster C presentan perfiles diferenciales de rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas: Los pacientes del Clúster B presentan déficits relacionados con los procesos de Atención e Inhibición, mientras que los pacientes del Clúster C presentan déficits relacionados con los procesos de memoria de trabajo (ver Figura 1 en Anexos). Los resultados de neuroimagen demuestran que los pacientes del Clúster B presentan reducciones de la activación de la corteza cingulada anterior subgenual durante el procesamiento de emociones negativas, así como reducciones de la conectividad entre la corteza orbitofrontal y el cuerpo estriado dorsal durante la regulación de estas emociones negativas en el paradigma de Reappraisal (ver Figura 2). Cuando se comparan directamente los patrones de activación de los pacientes con comorbilidad del Clúster B vs. Clúster C en el Juego del Ultimatum, los pacientes



con diagnósticos del Clúster B presentan hiperactivaciones de la sección dorsal de la corteza cingulada anterior (BA 24/32) mientras que los pacientes con diagnósticos del Clúster C presentan hiperactivaciones de la ínsula y la sección subgenual de la corteza cingulada anterior (BA25) cuando se enfrentan a situaciones de interacción social que se consideran injustas en el Juego del Ultimatum (ver Figura 3).

Estos resultados se encuentran actualmente en revisión en las revistas *European Neuropsychopharmacology* y *Neuropsychology*:

Albein-Urios, N., Verdejo-Román, J., Soriano-Mas, C., Asensio, S., Martínez-González, J.M., Verdejo-Garcia, A. 'Cocaine users with comorbid Cluster B personality disorders show dysfunctional brain activation and connectivity in the emotional regulation networks during negative emotion maintenance and reappraisal'. En revisión en *European Neuropsychopharmacology*.

Albein-Urios, N., Martínez-González, J.M., Lozano-Rojas, O. Verdejo-Garcia, A. Executive functions in cocaine dependent patients with Cluster B and Cluster C personality disorders. En revisión en *Neuropsychology*.

3. En relación al Objetivo 3 del Proyecto, donde hemos explorado principalmente las interacciones entre los genotipos candidatos y el consumo de cocaína, los resultados conductuales demuestran que al menos dos polimorfismos funcionales relacionados con los sistemas de dopamina y serotonina (MAOA y D2TaqlA) presentan asociaciones diferenciales con la impulsividad y las funciones ejecutivas en consumidores de cocaína vs. controles. En el caso del gen de la MAOA, la presencia de los polimorfismos asociados con baja actividad de la enzima (alelos cortos) modula el efecto de la severidad del consumo de cocaína sobre los niveles de urgencia positiva y la capacidad de reconocimiento emocional de los consumidores de cocaína; los portadores de alelos cortos 'sufren' un mayor impacto del consumo de cocaína sobre sus niveles de impulsividad y reconocimiento afectivo. En el caso del gen del receptor de dopamina D2 la presencia del genotipo GG está específicamente asociada con mayores niveles de falta de premeditación y perseverancia en consumidores de cocaína pero no en controles (en estos últimos la presencia del alelo está de hecho asociada con menores niveles de impulsividad) (Figura 4). Asimismo, la presencia del genotipo GG está específicamente asociada con peor rendimiento de las funciones ejecutivas de Inhibición y Toma de Decisiones en consumidores de cocaína pero no en controles (Figura 4). Estos resultados han sido corroborados por los hallazgos de neuroimagen funcional ya que la presencia del genotipo GG interacciona de manera específica con la severidad del consumo de cocaína sobre las reducciones de la activación de la corteza orbitofrontal lateral (uno de las principales regiones implicadas en el control cognitivo) durante el paradigma de reversión de aprendizajes (Reversal Learning).

Los resultados de neuroimagen funcional han permitido detectar la relevancia de varios de los genes candidatos. Específicamente, estos resultados han puesto de manifiesto la interacción entre la severidad de consumo de cocaína y el genotipo A/A del gen STARD3 sobre los déficits de funcionamiento de las regiones fronto-limbicas (corteza orbitofrontal, corteza cingulada posterior, ínsula) durante los paradigmas de regulación cognitiva y emocional (Reversal y Reappraisal). En el caso del otro polimorfismo del receptor D3 (rs6280) los consumidores de cocaína portadores de la forma T también presentan mayores alteraciones de los circuitos implicados en la regulación cognitiva del Reversal. En el caso de los genes CREB1 y CRH1, de acuerdo con las predicciones iniciales, se ha detectado una asociación entre el alelo C de ambos genes y la activación de regiones relacionadas con la saliencia emocional (corteza cingulada anterior subgenual e ínsula) que aun estamos explorando en relación al consumo de cocaína.

Estos resultados se encuentran actualmente en preparación para su envío como 3 manuscritos independientes (1. Resultados del gen MAOA sobre paradigmas conductuales, 2. Resultados del gen



D2Taq1A sobre paradigmas conductuales y de neuroimagen y 3. Resultados de los genes relacionados con el receptor D3 sobre los paradigmas de regulación cognitiva y emocional) dirigidos a revistas interdisciplinarias de Psiquiatría.

4. En relación al Objetivo 4 del Proyecto, por un lado, la aplicación de modelos de clases latentes al conjunto de las exploraciones realizadas demuestra que los individuos adictos (con y sin sustancia) pueden clasificarse en dos subgrupos definidos por la gravedad de sus síntomas de impulsividad y su nivel de rendimiento ejecutivo (en tareas de regulación atencional –d2 e inhibición –Stroop), siendo el subgrupo con mas impulsividad y peor rendimiento ejecutivo el que incluye mayor proporción de pacientes dependientes de cocaína con diagnostico dual y se caracteriza por mayores niveles de craving y creencias disfuncionales y peores niveles de funcionamiento psicosocial y calidad de vida. Por otro lado, los resultados longitudinales demuestran que mayores niveles de impulsividad (mayor descuento asociado ala demora del reforzador) y menor rendimiento ejecutivo (en la tarea de regulación atencional d2) se asocian con mayores niveles de consumo de estimulantes a los 3 y 6 meses de seguimiento tras el tratamiento.

Los primeros resultados están actualmente en revisión en Addiction: Albein-Urios, N., Pilatti, A., Lozano, O., Martínez-González, J.M, Verdejo-García, A. ‘The value of impulsivity to define subgroups of addicted individuals differing in personality dysfunction, craving, psychosocial adjustment and wellbeing: A latent class analysis’.

Se prevé preparar los resultados longitudinales para su publicación durante 2013.

Finalmente, además de los objetivos científicos nos comprometimos al Objetivo formativo de desarrollar la formación doctoral del personal contratado en el Proyecto. Este Objetivo se alcanzó con la obtención del Grado de Doctor (Mención Cum Laude) por parte de Natalia Albein-Urios tras la defensa de la Tesis titulada Complicaciones Neuropsicológicas asociadas a la Comorbilidad entre Trastornos de Personalidad y Consumo de Cocaína que compilaba 4 artículos derivados del presente Proyecto de Investigación.

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

Este es el primer estudio que analiza el perfil neuropsicológico y la neuroanatomía y funcionalidad de los circuitos fronto-limbico-estriados en consumidores de cocaína con distintos tipos de trastornos de personalidad. Sus resultados arrojan diversas aplicaciones para la evaluación y el tratamiento de este tipo de pacientes:

Con respecto a la evaluación en el ámbito de las adicciones:

Los resultados del estudio permiten recomendar la inclusión de instrumentos de evaluación multidimensional de la impulsividad y de medición del rendimiento neuropsicológico en inhibición y regulación atencional en pacientes con dependencia de cocaína, ya que estas medidas: 1) presentan altos niveles de especificidad en el diagnóstico de la comorbilidad entre dependencia de cocaína y trastornos de personalidad, 2) se relacionan con mayores niveles de gravedad en diversos indicadores de resultado del tratamiento, incluyendo el craving, el nivel de ajuste psicosocial y la calidad de vida percibida, y 3) permiten predecir la presencia de indicadores objetivos de recaída (tóxicos en cabello) durante el tratamiento.

Con respecto al tratamiento de las adicciones:

Los resultados conductuales y de neuroimagen nos permiten proponer un conjunto de dianas terapéuticas específicas de cada uno de los perfiles de comorbilidad. Concretamente, la presencia de



trastornos del Clúster B se asocia con déficits de atención e inhibición por lo que los tratamientos basados en el entrenamiento de habilidades de autorregulación estarían especialmente indicados en este perfil (ver p.e., Alfonso et al., 2011). En el caso de los trastornos del Clúster C los déficits cognitivos son específicos de las funciones de memoria de trabajo por lo que el entrenamiento intensivo de estas habilidades puede tener efectos beneficiosos sobre el consumo de cocaína, tal como ya se ha demostrado en el caso del consumo de alcohol (Houben et al., 2011). Asimismo, los resultados de neuroimagen demuestran alteraciones de los circuitos fronto-temporo-limbicos implicados en la regulación del afecto negativo y la cognición social en ambos tipos de trastornos. No obstante, mientras que las alteraciones de los pacientes con trastornos del Clúster B se caracterizan por reducciones de la estructura o función de las áreas implicadas en estas funciones, en el caso del Clúster C las alteraciones se caracterizan por excesos de funcionamiento de dichos sistemas. Por tanto, las estrategias de intervención deberían dirigirse a incrementar la funcionalidad de estos sistemas en el caso del Clúster B y a atenuar la funcionalidad de estos sistemas en el caso del Clúster C. Estas intervenciones pueden basarse en entrenamientos conductuales o (psico) fisiológicos, como en el caso del neurofeedback (ver Sitaram et al., 2011). Por último, en el marco del Objetivo 2 detectamos que en los pacientes con dependencia de cocaína sin comorbilidades la intensidad de sus creencias disfuncionales correlaciona negativamente con sus niveles de control inhibitorio y los volúmenes de materia gris del estriado, por lo que inferimos que la intervención cognitivo-conductual focalizada en las creencias puede producir efectos beneficiosos sobre la recuperación de las funciones ejecutivas y el control de respuesta.

Referencias:

- 1: Sitaram R, Lee S, Ruiz S, Rana M, Veit R, Birbaumer N. Real-time support vector classification and feedback of multiple emotional brain states. *Neuroimage*. 2011 May 15;56(2):753-65.
- 2: Houben K, Wiers RW, Jansen A. Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol abuse. *Psychol Sci*. 2011 Jul;22(7):968-75.
- 3: Alfonso JP, Caracuel A, Delgado-Pastor LC, Verdejo-García A. Combined Goal Management Training and Mindfulness meditation improve executive functions and decision-making performance in abstinent polysubstance abusers. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Aug 1;117(1):78-81.

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

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

Ninguna.

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

Ninguna.

**OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR**



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL

SECRETARIA GENERAL DE  
POLITICA SOCIAL Y CONSUMO

DELEGACION DEL GOBIERNO  
PARA EL PLAN NACIONAL  
SOBRE DROGAS

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección [pndinvestigacion@msps.es](mailto:pndinvestigacion@msps.es) la presente memoria.

En Granada 19 de Diciembre de 2012

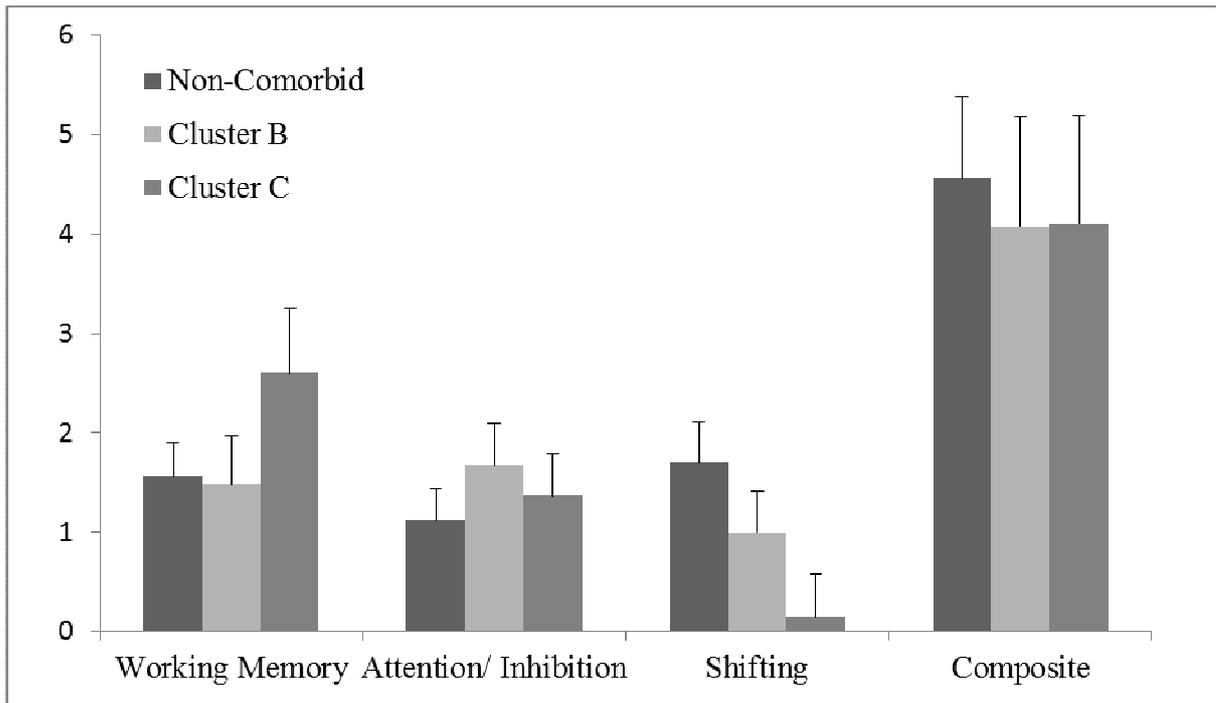
**FIRMA**

Antonio Verdejo Garcia

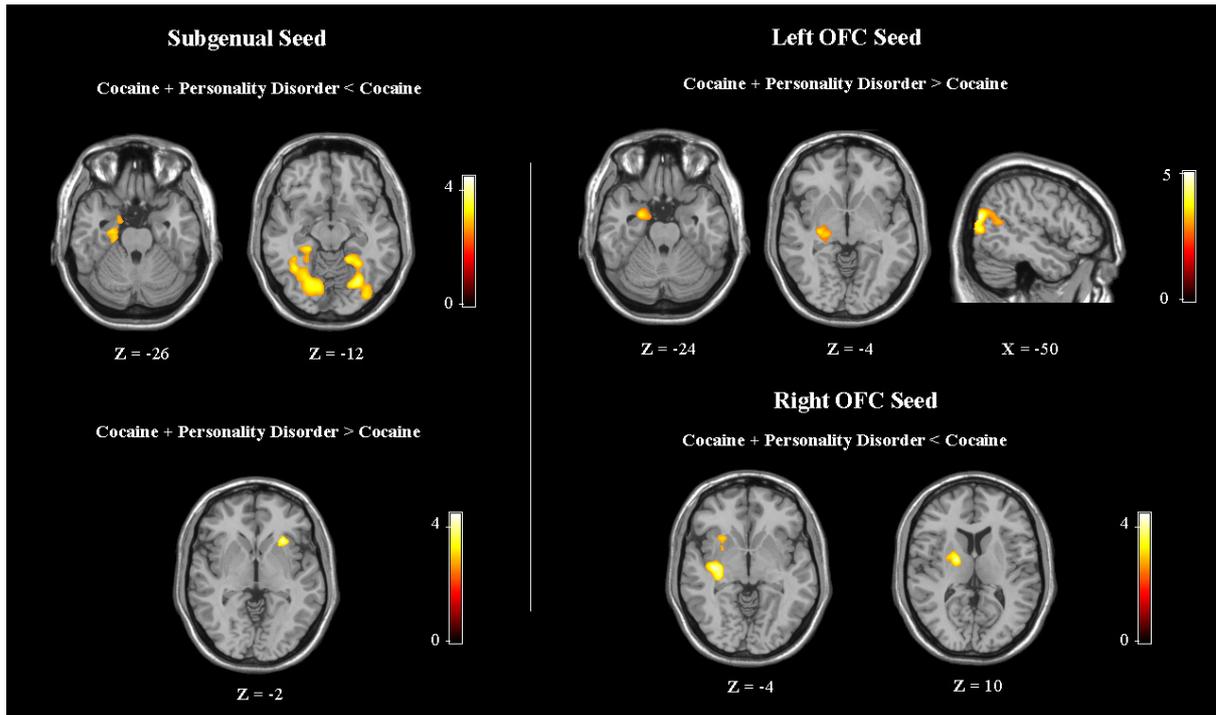


## ANEXOS MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PNSD, PROYECTO COPERNICO

**Figura 1.** Puntuaciones de deterioro neuropsicológico (puntuaciones Z) en los principales componentes de las funciones ejecutivas en función del diagnóstico comórbido en consumidores de cocaína.

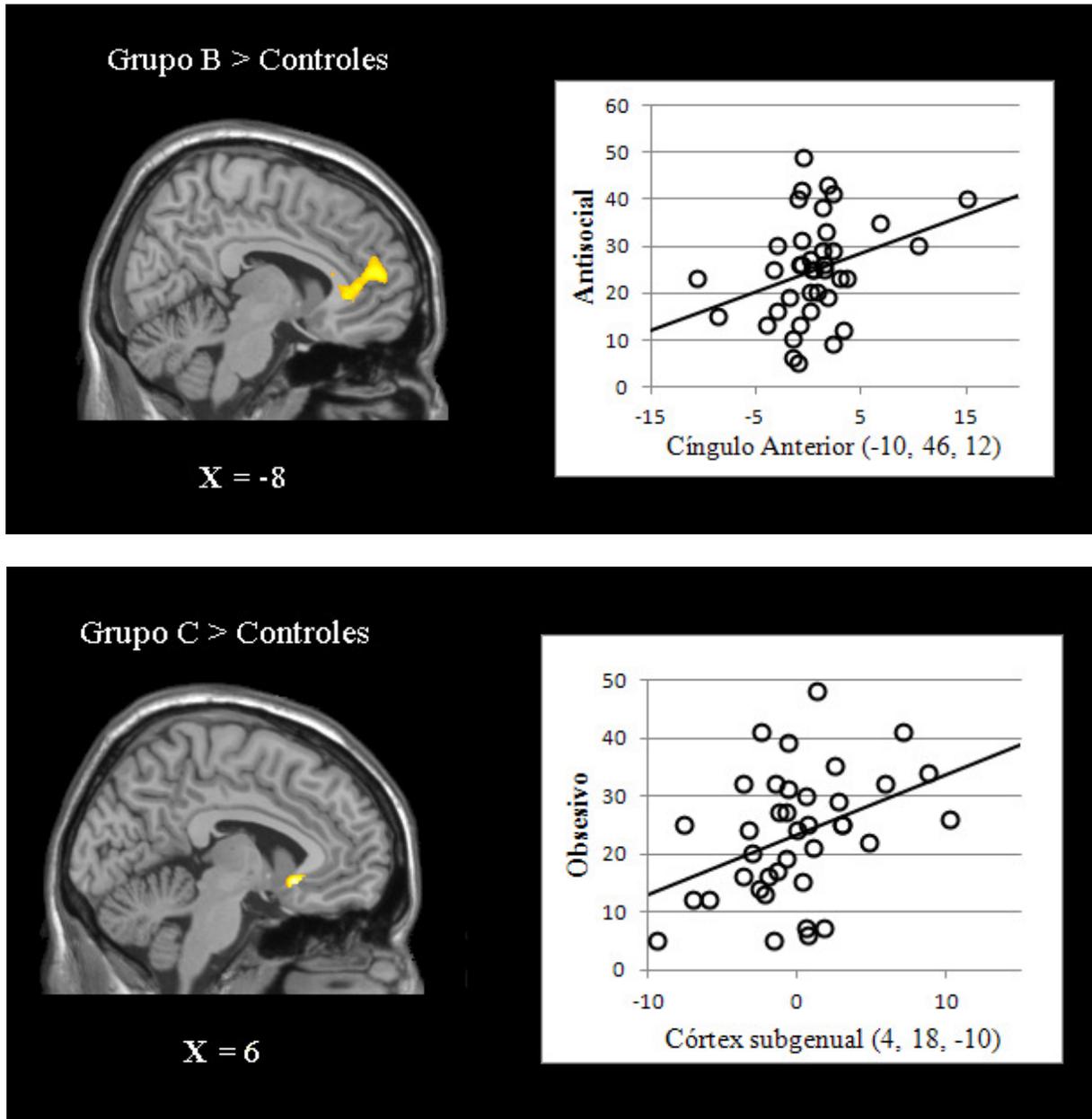


**Figura 2.** Patrones de conectividad funcional en pacientes con consumo de cocaína y trastornos del Clúster B en comparación con pacientes sin diagnóstico dual y controles. En el panel izquierdo se presenta la reducción de la conectividad funcional entre la corteza cingulada subgenual y la amígdala, una de las hipótesis iniciales del proyecto. En la parte derecha se presenta la reducción de la conectividad funcional entre la corteza orbitofrontal y el estriado, la vía más adaptativa para conseguir regular emociones negativas.





**Figura 3.** Patrones de activación funcional durante el Juego del Ultimatum en pacientes con consumo de cocaína y trastornos del Clúster B (panel superior) y del Clúster C (panel inferior) en comparación con sujetos no-consumidores. Las graficas de puntos muestran correlaciones positivas entre la activación de las distintas secciones de la corteza cingulada anterior y las creencias disfuncionales relacionadas con los trastornos de personalidad de dichos Clústers.





**Figura 4.** Interacción entre el polimorfismo Taq1A del receptor de dopamina D2 y el consumo de cocaína sobre los niveles de impulsividad y las funciones ejecutivas del grupo clínico vs. control. La presencia del genotipo GG se asocia con mayores niveles de impulsividad y disfunción ejecutiva en consumidores de cocaína, mientras que lo contrario es cierto para los controles. Las interacciones son significativas a  $p < 0.05$  bilateral.

