

DETERIORO COGNITIVO INDUCIDO POR COCAÍNA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

MARÍA DEL CARMEN MAÑAS PADILLA
Universidad de Málaga

INTRODUCCIÓN

Justificación

Es especialmente difícil estimar la prevalencia del consumo problemático de cocaína, ya que los estudios disponibles, tienden a centrarse más en los problemas relacionados con los opioides. No obstante, según El Informe Europeo sobre Drogas (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019), hay indicios de que la creciente disponibilidad de cocaína está generando mayores costes sanitarios.

Por ello, el desarrollo de estrategias eficaces de prevención y tratamiento continúa siendo uno de los principales objetivos de la Organización Mundial de la Salud. Aunque se están realizando ensayos con algunos fármacos prometedores, en la actualidad ningún tratamiento farmacológico ha sido considerado eficaz para tratar la dependencia a la cocaína (Montoya y Vocci, 2008). De esta manera, estudiar la presencia de déficits persistentes en funciones cognitivas en animales, tras ser expuestos de forma crónica a la droga, podría suponer un avance en los tratamientos destinados a mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes adictos.

Adicción

La adicción a la cocaína (trastorno por consumo de cocaína) es un trastorno crónico recurrente, caracterizado por la búsqueda compulsiva de la droga y la disminución de la capacidad para limitar la ingesta (Koob y Volkow, 2010).

La cocaína pertenece al grupo de "drogas estimulantes", que normalmente elevan el estado de ánimo y aumentan los sentimientos de bienestar, energía y estado de alerta (Boys, Marsden, y Strang, 2001). La persona puede experimentar la sensación de locuacidad y de rapidez de pensamiento, que, con el paso del tiempo, se puede tornar en irritabilidad y agresividad. Pero el efecto termina pronto, en 30 minutos (máximo 90), y el usuario puede experimentar sensación de pérdida de autoconfianza, miedo y ansiedad, que lo hace exigir una nueva dosis.

Los efectos farmacológicos de la cocaína a nivel de sinapsis se conocen relativamente bien. La administración aguda de cocaína aumenta la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica al bloquear los transportadores de monoaminas presinápticas en el sistema nervioso central (Volkow et al., 1999).

Está bien documentado en la literatura, que el consumo crónico de cocaína está asociado con un deterioro neurocognitivo (Cadet y Bisagno, 2016). Sin embargo, los estudios en usuarios que han mantenido un consumo crónico de cocaína han demostrado resultados mixtos con respecto al tipo de deterioro (Vonmoos et al., 2013).

Dado que se sabe que los déficits cognitivos tienen un impacto negativo en los resultados del tratamiento (Aharonovich et al., 2006), el desarrollo de un modelo animal de déficits cognitivos persistentes inducidos por la cocaína sería útil para explorar la naturaleza del déficit.

METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática se ha elaborado por pares siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyssees) (Moher, Liberati, Tetzlaff, y Altman, 2009).

Estrategia de búsqueda

Con el objetivo de revisar la literatura existente sobre el deterioro cognitivo que induce el consumo de cocaína, se llevó a cabo una búsqueda electrónica exhaustiva, realizada entre el 1 y 4 de agosto de 2019, a través de las bases de datos Pubmed-Medline y Psycinfo. Los términos de búsqueda empleados fueron los siguientes, combinados de dos en dos: cocaine AND cognitive impairment, cocaine AND cognitive alterations, cocaine AND cognitive deficits, cocaine AND dysfunction, cocaine AND dysregulation, y cocaine AND cognitive performance. Estos términos se buscaron en todos los campos. Además, en ambas bases de datos se empleó el filtro de “animales”. Se accedió al resumen de los artículos a través de las bases de datos y al texto completo de los mismos, bien a través de las mismas bases de datos, o accediendo directamente a las revistas que los publicaban. En algunas ocasiones se contactó con los autores para obtener los artículos completos.

Criterios de elegibilidad y selección de estudios

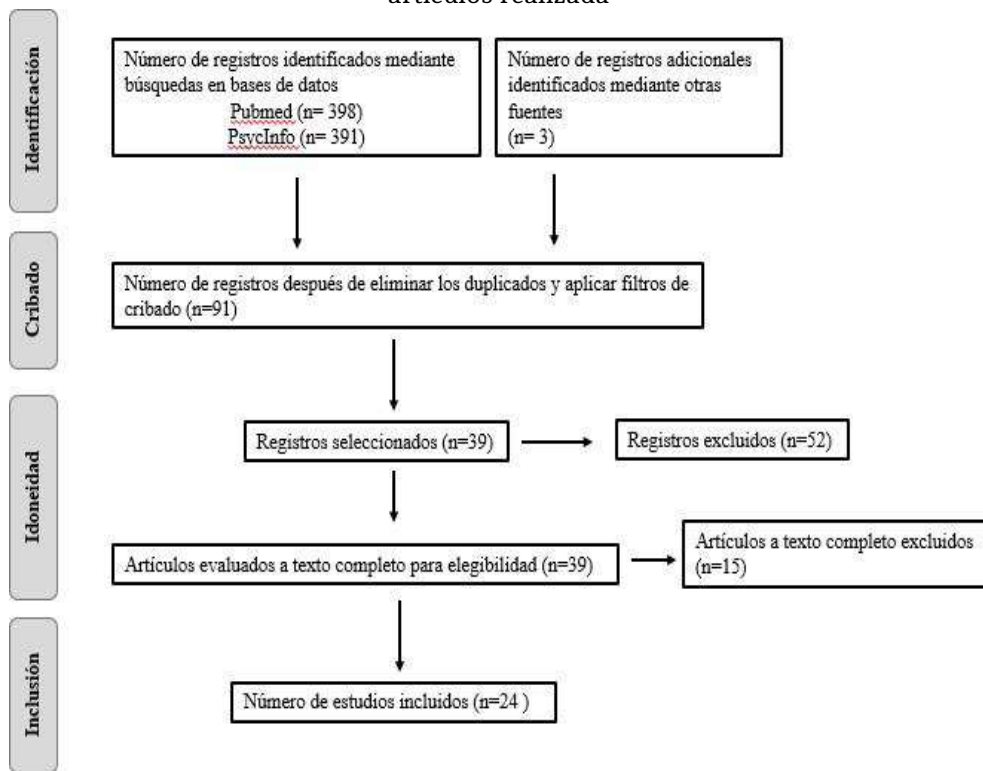
Se seleccionaron los artículos cuya temática versaba sobre el deterioro cognitivo inducido por cocaína en modelos animales. La búsqueda se restringió a artículos publicados en revistas científicas y no se establecieron límites temporales. Los criterios que se siguieron para la inclusión de los distintos trabajos en esta revisión fueron: estudios experimentales de investigación, quedando descartadas revisiones, meta-análisis, comunicaciones de congresos, capítulos de libros y editoriales. El deterioro cognitivo debía estar evaluado de forma objetiva a través de una prueba específica para ello y podían estar publicados en español y/o inglés.

Quedaron excluidos aquellos trabajos en los que no se utilizaba cocaína como tal, sino algún derivado u otro psicoestimulante. Tampoco se incluyeron los artículos donde se empleaba cocaína fumada (Crack) o en pasta. Asimismo, quedaron excluidos artículos en los que los animales tenían un trastorno previo al estudio (como TEDH) o en los que el objetivo era ver los efectos de la droga tras la administración prenatal de la misma.

Extracción de datos

Una vez realizada la búsqueda electrónica y tras eliminar las referencias duplicadas en las distintas bases de datos, se obtuvieron un total de 305 artículos potencialmente elegibles para la presente revisión. Tras la lectura del título y resumen, se seleccionaron aquellos artículos que se correspondían con los criterios de inclusión y exclusión expuestos. Como se puede observar en la Figura 1, en esta primera fase se seleccionaron 39 estudios que fueron leídos en su totalidad. En la segunda fase, los principales motivos de exclusión fueron no evaluar dominios cognitivos como tal y, estudios en los que se empleaba la cocaína junto con alcohol. Por tanto, la revisión incluyó un total de 24 artículos que, cumpliendo los criterios expuestos, analizaban la relación entre consumo de cocaína y deterioro cognitivo.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda sistemática y la selección de artículos realizada



RESULTADOS

Se identificaron un total de 789 registros utilizando los criterios de búsqueda anteriormente definidos.

Durante el cribado, se examinaron título y resumen de cada uno y se eliminaron los registros duplicados, superando el filtro 37 artículos. Estos fueron analizados a texto completo y se evaluó si eran elegibles para ser incluidos en la revisión.

Así, finalmente, se consideraron como pertinentes 24 publicaciones. Tres de los estudios (Fole, Martin, Morales, y Del Olmo, 2015, Kangas, Doyle, Kohut, Bergman, y Kaufman, 2019; Preston, Brown, y Wagner, 2019), se incluyeron manualmente por no aparecer en los resultados de la búsqueda, pero sí cumplir los criterios de elegibilidad de la presente revisión.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda sistemática y la selección de artículos realizada.

Los resultados obtenidos a partir del análisis de los estudios se incluyen a continuación, reunidos según la categoría temática asignada, para favorecer la interpretación de los datos y la comparación entre estudios.

Administración pasiva

-Roedores. En este apartado se reúnen los artículos cuya administración de la droga no ha sido voluntaria por parte del animal. En todos los artículos de este apartado, excepto en el trabajo de Santucci y Rabidou (2011), donde se emplea una administración subcutánea, los animales son inyectados por vía intraperitoneal. En la tabla 1 se recogen las características descriptivas de los estudios y las características más detalladas se incluyen en la tabla 2.

Davidson et al. (2018), de Guevara-Miranda et al. (2017), Gong et al. (2019), Krueger, Howell, Olausson, Taylor, y Nairn (2009), Mendez et al. (2008), Preston et al. (2019) y Santucci et al. (2011), encontraron efectos disruptivos de la droga en las competencias de memoria y aprendizaje. Por su parte, de Guevara-Miranda et al. (2017), además, mostró que la administración de cocaína no afectó a nivel emocional o exploratorio. Krueger et al. (2009), también, evaluó otros dominios como, la función atencional o la inhibición de respuesta en los que, tampoco encontró deterioro. Este efecto sobre la memoria y el aprendizaje se puede observar incluso después de largos periodos de abstinencia, como es el caso del trabajo de Mendez et al. (2008), donde el régimen de exposición a la cocaína afecta al rendimiento en el laberinto de agua de Morris hasta 3 meses después de su retirada. Por su parte, Santucci et al. (2011) demuestra que, aunque todos los animales llegan a ser capaces de discriminar entre objetos, en la tarea de reconocimiento de objeto, los sujetos tratados con solución salina adquirieron un buen rendimiento de discriminación después de solo 3 días de entrenamiento, mientras que los grupos de cocaína necesitaron 7 días. El estudio de Fole et al. (2015), muestra que el tratamiento crónico con cocaína durante la adolescencia, sí que indujo un deterioro de la memoria espacial en la edad adulta, sin embargo, y a diferencia del resto de estudios comentados, los efectos de la cocaína no fueron tan evidentes cuando el tratamiento se aplicó directamente en la edad adulta.

-Primates no humanos. En contraste también con el resto de los estudios mencionados, Melamed et al. (2017) muestran que, cuando se empleó un tratamiento agudo de cocaína, los animales mejoraron la memoria de reconocimiento, mientras que tuvo un efecto perjudicial después de la una exposición repetida a la droga. Por lo tanto, dependiendo del programa de administración, la cocaína ejerció efectos opuestos sobre la capacidad de los animales para reconocer los cambios espaciales de los objetos.

Administración voluntaria

-Roedores. En este apartado se incluyen las publicaciones cuyo objetivo es evaluar el deterioro cognitivo inducido por cocaína cuando la administración de la droga ha sido de forma voluntaria por parte del animal (autoadministración). En los

estudios de Bechard, LaCrosse, Namba, Jackson, y Knackstedt, (2018), Briand, Gross, y Robinson (2008b), y Briand et al. (2008a), además de existir un grupo control, se contaba con dos grupos de cocaína (acceso extendido y acceso corto a la droga). Los resultados obtenidos por Bechard et al. (2018) fueron que, no existían diferencias de errores en los ensayos totales entre los grupos de cocaína, durante la adquisición, retención o reversión de la respuesta de la tarea. Aun así, en la primera prueba de reversión, las ratas del grupo de corto acceso a la droga obtuvieron mejores resultados con respecto a las del grupo de largo acceso y el rendimiento de estas últimas, además empeoró con el tiempo. Por su parte, Briand et al. (2008a) mostraron que la cocaína producía déficits en la memoria de reconocimiento que persistieron durante al menos 2 semanas después del cese del consumo de drogas. En otro artículo de Briand et al. (2008b), los resultados mostraron que los animales del grupo de acceso extendido a la droga presentaron déficits en la tarea de atención sostenida; éstos mejoraron con el tiempo, pero siguieron cometiendo errores. Kantak et al. (2005), mostró que la exposición contingente y no contingente a la cocaína provocó que las ratas no pudieran aprender la tarea, al igual que ocurrió en el estudio de Saddoris y Carelli (2014), donde los animales no pudieron codificar información asociativa motivacionalmente relevante, mostrando ambos artículos por lo tanto déficits de aprendizaje. Por otro lado, en el estudio de Fijał, Nowak, Leśkiewicz, Budziszewska, y Filip (2015), las ratas pretratadas con la droga realizaron correctamente la tarea, pero sólo cuando se utilizó un breve retraso entre ensayos (10s); en condiciones de mayor carga de memoria de trabajo (30s) obtuvieron peores resultados en comparación con sus respectivos controles. Tras 6 semanas de abstinencia, la memoria de trabajo se recuperó al nivel del grupo control. Igual sucede en el trabajo de George, Mandyam, Wee, y Koob (2008), donde se observa un alto porcentaje de respuestas correctas en ambos grupos, bajo baja demanda cognitiva (retraso de 10 s), pero déficits en la memoria de trabajo bajo alta demanda cognitiva (70 y 130s). Por último, los estudios de Gobin y Schwendt (2017) y Gobin, Shallcross, y Schwendt (2019) no mostraron diferencias entre grupos en la adquisición de nuevas tareas (aprendizaje de inversión), pero sí en las tareas de memoria de trabajo. Además, los resultados sugirieron que los componentes de estas medidas cognitivas se correlacionaban con la búsqueda posterior de la droga.

-Primates no humanos. El estudio de Gould, Gage, y Nader (2012) muestra que los monos con una extensa historia de autoadministración de cocaína no tuvieron alteraciones en discriminación simple, pero sí cuando se trataba de discriminaciones multidimensionales. Además, en el estudio de Kangas et al. (2019) se mostró que, el aprendizaje y la flexibilidad cognitiva se vieron negativamente afectados en el grupo de cocaína, en comparación con el grupo control. Se observó que la abstinencia aguda no afectó negativamente a la memoria de trabajo, mientras que la abstinencia

continuada dio lugar a una mejora significativa de ésta. De manera similar, los monos sin experiencia con cocaína del estudio de Kromrey, Gould, Nader, y Czoty (2015), necesitaron menos pruebas totales y cometieron menos errores y omisiones antes de adquirir las tareas de discriminación de estímulo y la tarea de reversión, en comparación con los monos que previamente se habían autoadministrado la droga. Sin embargo, este deterioro cognitivo se dispó después de varios meses de exposición a la tarea y, no hubo diferencias entre los grupos en la tarea de emparejamiento de muestra.

En consonancia con estos resultados, el estudio de Liu, Heitz, Sampson, Zhang, y Bradberry (2007) manifestó que los animales con administración crónica de cocaína presentaban déficits marcados en la capacidad de organizar su comportamiento para obtener la máxima recompensa. También mostraron dificultad para aprender inicialmente la tarea de alternancia retrasada mientras que la memoria de trabajo no se vio afectada.

Por otro lado, Porter, Gurnsey, Jedema, y Bradberry (2013), Porter et al. (2011) expusieron en sus estudios que, tras la administración crónica de cocaína, el aprendizaje asociativo y la discriminación de estímulo permanecieron intactos. Aun así, en el estudio de Porter et al. (2011), los animales presentaron problemas para mantener los altos niveles de precisión necesarios para realizar la inversión, y los animales del estudio de Porter et al. (2013), presentaron dificultades de rendimiento en la tarea de reversión con distractores novedosos y apetitivos.

En contraste con los resultados ya mencionados de Gould et al. (2012), Kromrey et al. (2015), y Liu et al. (2007), en estos estudios sí que se observaron déficits de memoria.

Tabla 1.

Estudio	Animal	Nº sujetos	Vía de administración	Dosis	Días de administración
Bechard et al. (2018).	Ratas Sprague-Dawley	Corto acceso n:7; Largo acceso n:9 Grupo salino n:7	Autoadministración	1mg/ml/infusión en 01 mililitros	Corto acceso: 10días, 2h/d Largo acceso: 7 días,1 h/d+ 10 días,6 h/d
Briand et al. (2008).	Ratas Wistar	Experimento 1 Largo acceso n:14 Corto acceso n:13 Salino n:16 Experimento 2 Largo acceso n:8 Corto acceso n:11 Salino n:11	Autoadministración	0,4 mg/kg/infusión en 50 µL	4 semanas + 3 semanas con los animales ya en sus respectivos grupos
Briand et al. (2008).	Ratas Wistar	No especifica	Autoadministración	0,4 mg/kg / infusión en 50 µL de solución salina	1 h/d (corto acceso) o 6h/d (largo acceso) durante 3 semanas.
Davidson et al. (2018).	Ratas Sprague-Dawley	Cocaína n:14 Salino n:8	Intraperitoneal	20mg/kg	18 días
de Guevara-Miranda et al. (2017).	Ratones C57BL/6J	Cocaína n:22 Salino n:22	Intraperitoneal	20 mg/kg/día	12 días
Fijał et al. (2015).	Ratas Wistar	Cocaína-T-maze n:7 Salino-T-maze n:7	Autoadministración	0.5 mg/kg por 0.1 ml	14 días, 2h/días; 6 días a la semana

Cocaína-jaula n:7 Salino-jaula n:7					
Fole, A et al. (2015).	Ratas LEW y F344	<u>Adultas</u> LEW Cocaína n:7 F344 Cocaína n:9 LEW Salino n:6 F344 Salino n:9 <u>Adolescentes</u> LEW Cocaína n:6 F344 Cocaína n:7 LEW Salino n:7 F344 Salino n:6	Intraperitoneal	20mg/kg	15 días
George et al. (2008).	Ratas Wistar	Largo acceso n:7 Corto acceso n:10	Autoadministración	0,5 mg/kg por inyección	6-7 días por semana
Gobin, et al. (2017).	Ratas Sprague Dawley	16 en total No especifica la n de cada grupo	Autoadministración	0,35mg/100 microlitros en cada infusión	6 primeros días 1 hora de acceso a la drog 12 siguientes 6 horas de acceso a la droga Total = 18 días
Gobin et al. (2019).	Ratas Sprague-Dawley	28 No especifica la n de cada grupo	Autoadministración	0,35 mg/100 µl infusión	Corto acceso: 6 días (1h/día) Largo acceso: 12 días (6h/día)
Gong et al. (2019).	Ratones C57BL/6J BALB/cJ	C57BL/6J n:10 BALB/c n:10	Intraperitoneal	5mg/kg	5 días
y					
Gould et al. (2012).	Primates no humanos	Cocaína n:4 Salino n:5	Autoadministración	1 mg / kg / inyección (experimentos 1 y 2) o 3 mg / kg / Inyección (experimento 3)	5 años
Kangas al. et (2019).	Primates humanos no	Cocaína n=3 Otro tratamiento n=3	Autoadministración	2.13-3.03 mg/kg/sesión 0,32 mg/kg/inyección	140 sesiones No especifica días
Kantak et al (2005).	Ratas Wistar	No especifica la n de cada grupo	Autoadministración	1,0 mg / kg en una solución de 4,0 mg / ml	2,5 meses
Kromrey et al. (2015).	Primates no humanos	Grupo con experiencia con cocaína n=7 Grupo sin experiencia con cocaína n=9	Autoadministración	150 mg/kg de cocaína a lo largo de 6 meses. No especifica los mg por dosis	6 meses
Krueger et al. (2009).	Ratones C57BL/6	Cocaína n:10 Salino n:10	Intraperitoneal	30mg/kg/día	14 días
Liu et al. (2007).	Primates no humanos	Cocaína n:2 Salino n:2	Autoadministración	Promedio 3 mg / kg de cocaína por sesión (promedio 6 infusiones; dosis unitaria 0.5 mg / kg)	24 meses
Melamed et al. (2017).	Primates no humanos	Experimento 1 y 2: Cocaína n:5 Salino n:5	Intraperitoneal	5mg/kg	EXP1: 1 dosis; un día EXP2: 7 días
Mendez et al. (2008).	Ratas Long-Evans	Cocaína n:12 Salino n:12	Intraperitoneal	30mg/kg/día	14 días
Porter et al. (2011).	Primates no humanos	Cocaína n:8 Salino n:6	Autoadministración	Promedio dosis diaria = 0.6 mg / kg (0.1 mg / kg por infusión, seis infusiones)	4 días consecutivos / semana durante 9 meses
Porter et al. (2013).	Primates no humanos	Cocaína n:6 Salino n:5	Autoadministración	6 infusiones de cocaína en una dosis unitaria de 0,5 mg / kg. Cantidad acumulada al año 528-546 mg / kg.	12 meses
Preston et al. (2019).	Ratones C57Bl/6J	No especifica la n de cada grupo	Intraperitoneal	Escalada (Esc): 4,8,16,24 mg /kg Doble escalamiento (2x Esc): 4,8,16,24 mg / kg i.p. y 16,24,32,32 mg/kg i.p.	Esc: 4 sesiones durante los días 3-6 2x Esc: 8 sesiones durante los días 3-6 y 9-12
Saddoris et al. (2014).	Ratas Sprague-Dawley	19 en total No especifica la n de cada grupo	Autoadministración	No especifica	2 semanas

Santucci et al. (2011).	Ratas Long-Evans	Cocaína n=6 -10 mg/kg n=6 -20 mg/kg Salino n:6	Subcutánea	10 y 20 mg/kg	7-8 días
-------------------------	------------------	--	------------	---------------	----------

Tabla 2.

Estudio	Dominios evaluados	Instrumento de evaluación	Tiempo en abstinencia	Resultados
Bechard et al. (2018).	Aprendizaje de inversión	Laberinto elevado	21-29 días	Grupo de Largo Acceso ‡ Aprendizaje ‡‡ Aprendizaje a lo largo del tiempo
Briand et al. (2008).	Memoria Aprendizaje	Reconocimiento de objeto	14 días	‡ Memoria
Briand et al. (2008).	Atención sostenida	Tarea de atención sostenida	Experimento 1 2 semanas Experimento 2 1 mes	‡ Atención sostenida Mejoría con el tiempo, pero con errores
Davidson et al. (2018).	Memoria Aprendizaje	Tarea de discriminación de estímulos	No hay periodo de abstinencia	‡ Memoria ‡ Aprendizaje
de Guevara-Miranda et al. (2017).	Cognición Emoción	Emociones: laberinto elevado, caja luz/oscuridad, campo abierto, natación forzada Cognición: memoria de reconocimiento de lugar y de objeto, CPP, alternancia espontánea continuada	44 días	=Emociones ‡ Tareas cognitivas
Fijał et al. (2015).	Memoria Aprendizaje	Laberinto en T	5 semanas	‡ Aprendizaje y memoria, con breve retraso entre ensayos (10s). ‡ Aprendizaje y memoria, en condiciones de mayor carga de memoria de trabajo (30s) =Memoria tras 6 semanas de abstinencia =Aprendizaje, fase de adquisición
Fole et al. (2015).	Memoria espacial	Reconocimiento de lugar (NLR)	3 semanas	Adolescencia ‡ Memoria espacial Edad adulta = Memoria espacial
George et al. (2008).	Memoria de trabajo	<u>Laberinto en T</u> Tarea retrasada que no coincide con la muestra. Tarea de alternancia inducida por la novedad.	3-17 días	=Memoria Baja demanda cognitiva (retraso de 10 s). ‡ Memoria de trabajo, bajo alta demanda cognitiva (70 y 130s).
Gobin et al. (2017).	Memoria de trabajo Aprendizaje de inversión	Emparejamiento de muestra (DMS) No emparejamiento de muestra (NMS)	45 días	=Aprendizaje de inversión ‡ Memoria de trabajo
Gobin et al. (2019).	Memoria de trabajo Aprendizaje de inversión	Emparejamiento de muestra (DMS) No emparejamiento de muestra (NMS)	90 días	=Aprendizaje de inversión ‡ Memoria de trabajo
Gong et al. (2019).	Memoria Aprendizaje	Prueba de reconocimiento de objetos (ORT) y prueba de reconocimiento social (SRT)	No hay periodo de abstinencia	‡ Memoria ‡ Aprendizaje
Gould et al. (2012).	Aprendizaje de inversión Memoria de trabajo	<i>Ser-Shifting Tasks</i> (Cambridge Neuropsychological Test Batería automatizada) DMS	30 días	=Discriminación simple ‡ Discriminación multidimensional y aprendizaje inverso = Memoria de trabajo en abstinencia aguda ‡ Memoria de trabajo en abstinencia continua
Kangas et al. (2019).	Aprendizaje de inversión Flexibilidad cognitiva	Tarea de discriminación inversa	30 días	‡ Aprendizaje ‡ Flexibilidad cognitiva

Kantak et al (2005).	Memoria Aprendizaje	Laberinto de brazos radiales - <i>Delayed win-shift task</i> : visual versión - <i>Delayed win-shift</i> : olfactory version	No hay período de abstinencia	=Aprendizaje y Memoria de trabajo visual ‡ Aprendizaje y Memoria de trabajo olfativa
Kromrey et al. (2015).	Aprendizaje asociativo y flexibilidad de comportamiento Memoria de trabajo	Tarea de discriminación de estímulo (SD) e inversión (SDR) de la batería CANTAB. Tarea de emparejamiento de muestra (DMS).	3 meses	‡ Aprendizaje, monos sin experiencia con cocaína ‡ Aprendizaje, monos con experiencia con cocaína = Después de varios meses de exposición a la tarea. = Memoria de trabajo
Krueger et al. (2009).	Flexibilidad cognitiva Atención Inhibición de respuesta Memoria de trabajo	Tarea instrumental de aprendizaje inverso Tarea de tiempo de reacción en serie de cinco opciones Tarea de inhibir respuesta Tarea de coincidencia de lugar con retraso	14 días	‡ Aprendizaje inverso ‡ Memoria de trabajo =Función atencional =Inhibición de la respuesta.
Liu et al. (2007).	Organizar comportamientos para recibir recompensa Memoria de trabajo	Discriminación de estímulo (SD) y tarea de inversión Tarea de alternancia retrasada	No específica	‡Organización de comportamientos para recibir recompensa =Memoria de trabajo
Melamed et al. (2017).	Memoria	Tarea SOL	24h	Exposición aguda: ‡ Memoria de reconocimiento Exposición repetida: ‡ Memoria de reconocimiento
Mendez et al. (2008).	Memoria y aprendizaje espacial	Morris	3 meses	‡ Memoria ‡ Aprendizaje espacial
Porter et al. (2011).	Aprendizaje asociativo Control/Aprendizaje de inversión, flexibilidad cognitiva Memoria de trabajo visual	Tarea de discriminación de estímulo/inversión Tarea de emparejamiento diferido con la muestra	72h	= Aprendizaje asociativo ‡ Aprendizaje de inversión ‡ Memoria de trabajo
Porter et al. (2013)	Aprendizaje asociativo Aprendizaje de inversión Memoria de trabajo	Tareas de discriminación/inversión de estímulo y retraso de Comparación de muestras (DMS)	3 meses	=Discriminación de estímulo ‡ Aprendizaje de inversión ‡ Memoria de trabajo
Preston et al. (2019).	Memoria de trabajo espacial	Laberinto de brazo radial	4 semanas	‡ Memoria de trabajo
Saddoris et al. (2014).	Aprendizaje	Discriminación de estímulos	No periodo de abstinencia	‡ Aprendizaje
Santucci et al. (2011).	Memoria	Reconocimiento de objeto	62 días	‡ Memoria

DISCUSIÓN/CONCLUSIONES

Tras esta revisión puede realizarse la siguiente discusión de resultados.

Administración pasiva

Los resultados muestran, de manera generalizada, un deterioro en el aprendizaje y la memoria principalmente. No obstante, existen diferencias de resultados según el protocolo empleado. Por ejemplo, Fole et al. (2015) muestran que, el tratamiento crónico con cocaína durante la adolescencia indujo un deterioro de la memoria espacial en la edad adulta, después de un largo período de abstinencia, mientras que, los efectos de la cocaína no fueron tan evidentes cuando el tratamiento con cocaína se aplicó directamente en la edad adulta. Este dato indica la vulnerabilidad del cambiante circuito cerebral en periodo adolescente a las drogas, también en modelos animales.

A pesar de esto, en general, se puede concluir que, la exposición crónica a la cocaína induce alteraciones duraderas en las funciones cognitivas, especialmente, las asociadas a la corteza prefrontal y las que son dependientes de hipocampo como es la memoria de trabajo y el aprendizaje (Davidson et al., 2018; Gong et al., 2019; Krueger et al., 2009; Preston et al., 2019; Santucci et al., 2011). Este peor rendimiento de los grupos de cocaína frente a los grupos de salino en tareas de aprendizaje y memoria se ven reflejados en, un mayor número de errores, o en la necesidad de más ensayos para adquirir un buen rendimiento en las tareas empleadas. Por ejemplo, en el estudio de Mendez et al. (2008), los sujetos tratados con solución salina lograron en la tarea de discriminación de estímulo, una tasa de rendimiento aproximada de 72% después de sólo 3 días de entrenamiento frente a los 7 días que necesitaron los animales del grupo cocaína. Por su parte, el único estudio analizado, realizado con titíes, dentro de la categoría de administración forzada (Melamed et al., 2017), muestra que, dependiendo del programa de administración, la cocaína ejerció efectos opuestos sobre la capacidad de los animales para reconocer los cambios espaciales. Estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta la gran diferencia que existe entre las especies empleadas en los trabajos.

Administración voluntaria

Cuando la administración de la droga es voluntaria, la mayoría de los estudios muestran déficits de memoria. En los trabajos de Gobin y Schwendt (2017) y Gobin et al. (2019), los déficits de memoria de trabajo son consistentes con varios informes preclínicos previos (Fijał et al., 2015; George et al., 2008; Porter et al., 2011, 2013). La validez de estos hallazgos se ve reforzada por el hecho de que se detectaron déficits de memoria de trabajo posteriores a la cocaína en todas las especies (ratas y monos rhesus), después de diversos tipos de acceso a la autoadministración de cocaína (limitada frente a extendida) y utilizando distintas tareas de memoria de trabajo (tarea de emparejamiento de muestra vs. laberinto en T). Además, se informa que la autoadministración de cocaína produce déficits cognitivos durante el período de abstinencia, días después de la interrupción del tratamiento (Kantak et al., 2005). En términos de memoria de reconocimiento, se observa que una exposición crónica previa deteriora la capacidad de discriminar entre objetos familiares y novedosos (Briand et al., 2008). Asimismo, la abstinencia tras protocolos de exposición prolongada a esta sustancia se relaciona con alteraciones cognitivas que emulan a las descritas en población humana adicta, incluyendo fallos en memoria de referencia, déficits de memoria de trabajo e inflexibilidad cognitiva, y que pueden persistir durante la abstinencia prolongada (Briand et al., 2008) Es importante destacar que, uno de los estudios analizados (Fijał et al., 2015) encontró que, después de 6 semanas de abstinencia, la memoria de trabajo se recuperó al nivel del grupo control, lo que

indica que los deterioros cognitivos inducidos por la cocaína son transitorios y reversibles. En el caso de estudios en los que había dos grupos tratados con la droga (uno con acceso extendido a la cocaína y otro con corto acceso), como el de Bechard et al. (2018) y el de George et al. (2008), el grupo más afectado, fue el que tenía mayor disponibilidad de la sustancia. Esto ocurría cuando se evaluaba memoria y aprendizaje, pero también con la atención sostenida (Briand et al. 2008). No obstante, a más largo plazo, existían déficits en ambos grupos, pudiendo concluir, que la droga indujo en deterioro a largo plazo independientemente de la forma en que se presentaba a los animales. En lo que se refiere exclusivamente al aprendizaje, casi todos los estudios analizados muestran dificultad o deterioro del aprendizaje tras la administración de la sustancia (Bechard et al. 2018; Fijał et al., 2015; Gould et al., 2012; Kangas et al., 2019; Porter et al., 2011, 2013; Saddoris et al., 2014). Sólo en los trabajos de Gobin y Schwendt (2017), y Gobin et al. (2019), se mantiene igual al grupo control. Una posible explicación es que la dosis de cocaína suministrada en cada infusión es menor que en el resto de los trabajos (0.35 mg/100µl infusión frente a 0.5 mg/100 µl, por ejemplo) o, que la tarea empleada para su evaluación es diferente del resto (tarea de no emparejamiento de muestra, NMS). En referencia exclusivamente a los trabajos realizados con primates, encontramos que después de meses /años de autoadministración de drogas o un tratamiento diario no contingente de 2 semanas, los monos Rhesus y cynomolgus tuvieron un rendimiento significativamente peor que los animales sin drogas en una tarea de aprendizaje de inversión, lo que indica un control/flexibilidad cognitiva deficiente y un patrón de respuesta perseverante (Gould et al., 2012; Kromrey et al., 2015; Liu et al., 2008; Porter et al., 2011).

Por otro lado, los monos con experiencia con cocaína se desempeñaron normal en tareas de discriminación simple (Gould et al., 2012) pero no pudieron adquirir/mantener adecuadamente el aprendizaje de estímulo-respuesta (Kromrey et al., 2015; Liu et al., 2007). Sin embargo, en lo que se refiere a la memoria, los resultados son algo inconsistentes ya que, en algunos de ellos, la memoria se mantiene intacta o incluso mejora tras la autoadministración de la droga (Gould et al., 2012; Kromrey et al., 2015; Liu et al., 2007). Volvemos a interpretar estos resultados teniendo en cuenta la variedad de protocolos, pruebas y diferencias entre especies.

Podemos concluir, por tanto, que el consumo de cocaína causa alteraciones cerebrales especialmente en los sistemas relacionados con el aprendizaje y la memoria. Parece comprobado que la gravedad del consumo, medida como su frecuencia, cantidad de sustancia y tiempo de la adicción, repercute directamente en las funciones cognitivas. A diferencia de lo que sucede con otras dependencias, en el caso de la cocaína no queda claro que la abstinencia prolongada de la sustancia permita la recuperación plena de las funciones afectadas. Aunque, indudablemente, estos resultados abren vías para abordar nuevas intervenciones en el campo de la

adicción a la cocaína, al poder actuar más específicamente sobre las funciones cognitivas más dañadas, el amplio rango de efectos de la cocaína sobre el comportamiento nos obliga a ser cautos en la interpretación de los resultados y a trabajar en diferentes diseños experimentales que deben incluir más protocolos y más diseños experimentales.

REFERENCIAS

Aharonovich, E., Hasin, D. S., Brooks, A. C., Liu, X., Bisaga, A., y Nunes, E. V. (2006). Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence*, *81*(3), 313-322.

Bechard, A. R., LaCrosse, A., Namba, M. D., Jackson, B., y Knackstedt, L. A. (2018). Impairments in reversal learning following short access to cocaine self-administration. *Drug and Alcohol Dependence*, *192*, 239-244.

Boys, A., Marsden, J., y Strang, J. (2001). Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Education Research*, *16*(4), 457-469.

Briand, L. A., Flagel, S. B., Garcia-Fuster, M. J., Watson, S. J., Akil, H., Sarter, M., y Robinson, T. E. (2008). Persistent alterations in cognitive function and prefrontal dopamine D2 receptors following extended, but not limited, access to self-administered cocaine. *Neuropsychopharmacology*, *33*(12), 2969-2980.

Briand, L. A., Gross, J. P., y Robinson, T. E. (2008b). Impaired object recognition following prolonged withdrawal from extended-access cocaine self-administration. *Neuroscience*, *155*(1), 1-6.

Cadet, J. L., y Bisagno, V. (2016). Neuropsychological consequences of chronic drug use: relevance to treatment approaches. *Frontiers in Psychiatry*, *6*, 189, 1-10.

Davidson, T. L., Hargrave, S. L., Kearns, D. N., Clasen, M. M., Jones, S., Wakeford, A. G., ... Riley, A. L. (2018). Cocaine impairs serial-feature negative learning and blood-brain barrier integrity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *170*, 56-63.

De Guevara-Miranda, D. L., Millón, C., Rosell-Valle, C., Pérez-Fernández, M., Missiroli, M., Serrano, A., ... Santín, L. J. (2017). Long-lasting memory deficits in mice withdrawn from cocaine are concomitant with neuroadaptations in hippocampal basal activity, GABAergic interneurons and adult neurogenesis. *Disease Models & Mechanisms*, *10*(3), 323-336.

Fijał, K., Nowak, E., Leśkiewicz, M., Budziszewska, B., y Filip, M. (2015). Working memory deficits and alterations of ERK and CREB phosphorylation following withdrawal from cocaine self-administration. *Pharmacological Reports*, *67*(5), 881-889.

Fole, A., Martin, M., Morales, L., y Del Olmo, N. (2015). Effects of chronic cocaine treatment during adolescence in Lewis and Fischer-344 rats: novel location recognition impairment and changes in synaptic plasticity in adulthood. *Neurobiology of Learning and Memory*, *123*, 179-186.

George, O., Mandyam, C. D., Wee, S., y Koob, G. F. (2008). Extended access to cocaine self-administration produces long-lasting prefrontal cortex-dependent working memory impairments. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2474-2485.

Gobin, C., Shallcross, J., y Schwendt, M. (2019). Neurobiological substrates of persistent working memory deficits and cocaine-seeking in the prelimbic cortex of rats with a history of

extended access to cocaine self-administration. *Neurobiology of Learning and Memory*, 161, 92-105.

Gobin, C., y Schwendt, M. (2017). The effects of extended-access cocaine self-administration on working memory performance, reversal learning and incubation of cocaine-seeking in adult male rats. *Journal of Addiction & Prevention*, 5(1), 1-10.

Gong, D., Zhao, H., Liang, Y., Chao, R., Chen, L., Yang, S., y Yu, P. (2019). Differences in cocaine-and morphine-induced cognitive impairments and serum corticosterone between C57BL/6J and BALB/cJ mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 182, 1-6.

Gould, R. W., Gage, H. D., y Nader, M. A. (2012). Effects of chronic cocaine self-administration on cognition and cerebral glucose utilization in Rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, 72(10), 856-863.

Kangas, B. D., Doyle, R. J., Kohut, S. J., Bergman, J., y Kaufman, M. J. (2019). Effects of chronic cocaine self-administration and N-acetylcysteine on learning, cognitive flexibility, and reinstatement in nonhuman primates. *Psychopharmacology*, 236(7), 2143-2153.

Kantak, K. M., Udo, T., Ugalde, F., Luzzo, C., Di Pietro, N., y Eichenbaum, H. B. (2005). Influence of cocaine self-administration on learning related to prefrontal cortex or hippocampus functioning in rats. *Psychopharmacology*, 181(2), 227-236.

Koob, G. F., y Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238.

Kromrey, S. A., Gould, R. W., Nader, M. A., y Czoty, P. W. (2015). Effects of prior cocaine self-administration on cognitive performance in female cynomolgus monkeys. *Psychopharmacology*, 232(11), 2007-2016.

Krueger, D. D., Howell, J. L., Oo, H., Olausson, P., Taylor, J. R., y Nairn, A. C. (2009). Prior chronic cocaine exposure in mice induces persistent alterations in cognitive function. *Behavioural Pharmacology*, 20(8), 695-705.

Liu, S., Heitz, R. P., Sampson, A. R., Zhang, W., y Bradberry, C. W. (2007). Evidence of temporal cortical dysfunction in rhesus monkeys following chronic cocaine self-administration. *Cerebral Cortex*, 18(9), 2109-2116.

Melamed, J. L., de Jesus, F. M., Aquino, J., Vannuchi, C. R., Duarte, R. B., Maior, R. S., ... Barros, M. (2017). Differential modulatory effects of cocaine on marmoset monkey recognition memory. *Progress in Brain Research*, 235, 155-176.

Mendez, I. A., Montgomery, K. S., LaSarge, C. L., Simon, N. W., Bizon, J. L., y Setlow, B. (2008). Long-term effects of prior cocaine exposure on Morris water maze performance. *Neurobiology of Learning And Memory*, 89(2), 185-191.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., y Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264-269.

Montoya, I. D., y Vocci, F. (2008). Novel medications to treat addictive disorders. *Current Psychiatry Reports*, 10(5), 392-398.

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2019). *Informe Europeo sobre Drogas 201*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea.

Porter, J. N., Gurnsey, K., Jedema, H. P., y Bradberry, C. W. (2013). Latent vulnerability in cognitive performance following chronic cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 226(1), 139-146.

Porter, J. N., Olsen, A. S., Gurnsey, K., Dugan, B. P., Jedema, H. P., y Bradberry, C. W. (2011). Chronic cocaine self-administration in rhesus monkeys: impact on associative learning, cognitive control, and working memory. *Journal of Neuroscience*, 31(13), 4926-4934.

Preston, C. J., Brown, K. A., y Wagner, J. J. (2019). Cocaine conditioning induces persisting changes in ventral hippocampus synaptic transmission, long-term potentiation, and radial arm maze performance in the mouse. *Neuropharmacology*, 150, 27-37.

Saddoris, M. P., y Carelli, R. M. (2014). Cocaine self-administration abolishes associative neural encoding in the nucleus accumbens necessary for higher-order learning. *Biological Psychiatry*, 75(2), 156-164.

Santucci, A. C., y Rabidou, D. (2011). Residual performance impairments in adult rats trained on an object discrimination task subsequent to cocaine administration during adolescence. *Addiction Biology*, 16(1), 30-42.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Hitzemann, R., Angrist, B., Gatley, S. J., ... Pappas, N. (1999). Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 19-26.

Vonmoos, M., Hulka, L. M., Preller, K. H., Jenni, D., Baumgartner, M. R., Stohler, R., ... Quednow, B. B. (2013). Cognitive dysfunctions in recreational and dependent cocaine users: role of attention-deficit hyperactivity disorder, craving and early age at onset. *The British Journal of Psychiatry*, 203(1), 35-43.