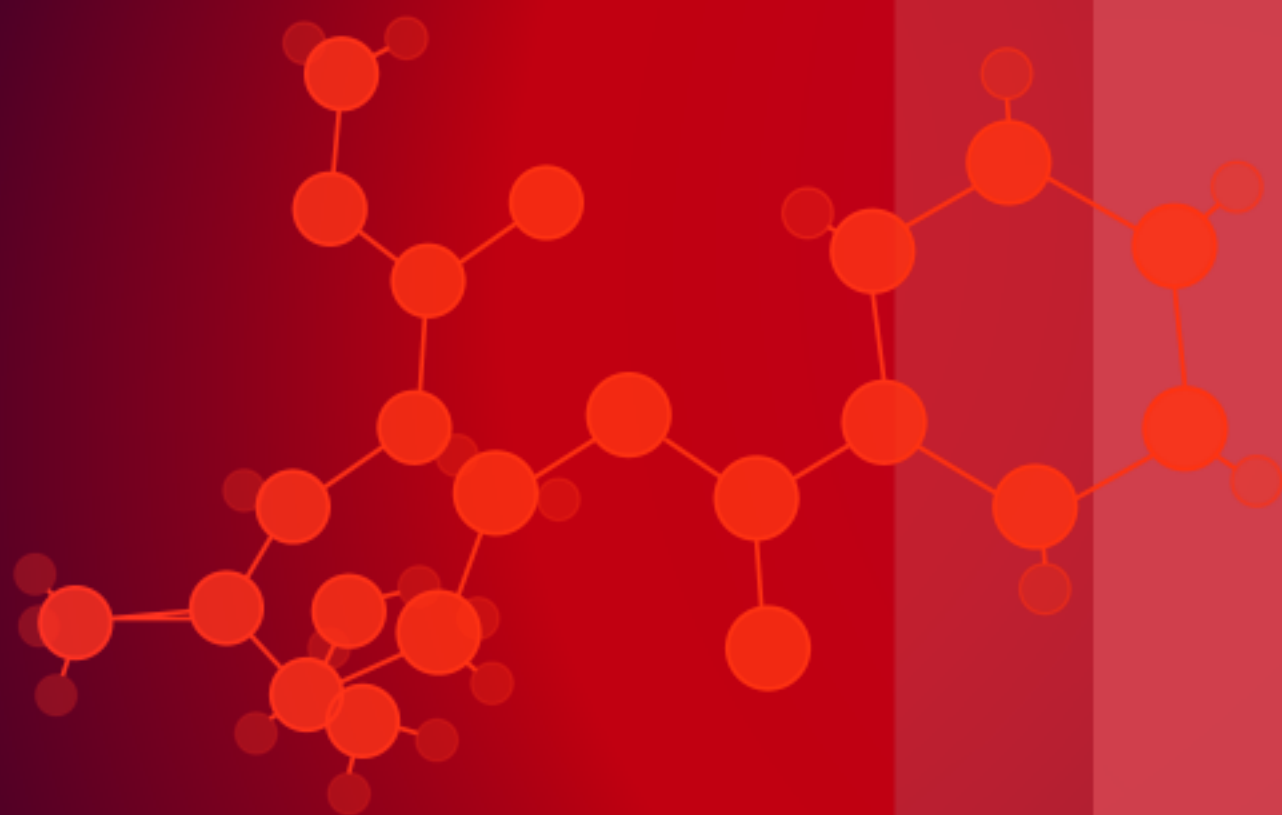


ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN CEREBRAL EN USUARIOS DE COCAÍNAS FUMABLES



OAS Cataloging-in-Publication Data

Inter-American Drug Abuse Control Commission. Inter-American Observatory on Drugs.

Estudio multicéntrico sobre alteraciones de la función cerebral en usuarios de cocaínas fumables : septiembre 2018 / [Preparado por el Observatorio Interamericano de Drogas de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Secretaría de Seguridad Multidimensional de la Organización de los Estados Americanos].

v. ; cm. (OAS. Documentos oficiales ; OEA/Ser.L)

ISBN 978-0-8270-6848-3

1. Drug addiction--Treatment. 2. Substance abuse--Treatment. 3. Cocaine abuse--Treatment. I. Title.

II. Proyecto de Cocaínas Fumables en Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay.

III. Organization of American States. Secretariat for Multidimensional Security. IV. Series.

OEA/Ser.L/XIV.6.62



Organización de los
Estados Americanos



**Proyecto sobre Cocaínas Fumables en Argentina, Brasil, Chile,
Paraguay y Uruguay**

Proyecto

**Estudio multicéntrico sobre alteraciones de la función
cerebral en usuarios de cocaínas fumables**

Informe final

Setiembre 2018

Dr. Rodolfo Ferrando. Profesor Agregado del Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

INVESTIGADORES PRINCIPALES

Uruguay (país coordinador)

Dr. Rodolfo Ferrando (responsable)

Prof. Agdo. del Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dra. Claudia Pascovich

Residente de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dra. Sarai Parra

Posgrado de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

María Langhain

Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dra. Alicia Silveira

Neuróloga. Ex. Prof. Adj. de Neuropsicología. Universidad de la República.

Dra. Alba Negrin

Prof. Agda. del Departamento de Toxicología.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dr. Pablo Fielitz

Prof. Agdo. de la Clínica Psiquiátrica.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dra. Cecilia Rodríguez

Residente de la Clínica Psiquiátrica.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dra. María Florencia Cadenas

Residente de la Clínica Psiquiátrica.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dra. Viviana Martin

Residente de la Clínica Psiquiátrica.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Dra. Marcela Carballo

Laboratorio de Psicofisiología.
Facultad de Psicología, Universidad Católica del Uruguay.

Martín Bidegain

Laboratorio de Psicofisiología.
Facultad de Psicología, Universidad Católica del Uruguay.

Eugenia Moreno
Laboratorio de Psicofisiología.
Facultad de Psicología, Universidad Católica del Uruguay.

Rodrigo Ponce de León
Laboratorio de Psicofisiología.
Facultad de Psicología, Universidad Católica del Uruguay.

Dra. Natalia Fares
Departamento de Psiquiatría y Medicina Psicosomática
Hospital Universitario de Zurich, Universidad de Zurich, Suiza.

José María Cabrera
Departamento de Economía
Facultad de Ciencias Empresariales y Economía, Universidad de Montevideo.

Brasil

Dr. Felix Kessler
Profesor, Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal.
Centro de Investigación en Drogas y Alcohol.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidad Federal de Rio Grande del Sur.
Centro de Colaboración en Drogas y Alcohol HCPA/SENAD.

Felipe Ornell
Centro de Investigación en Drogas y Alcohol.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidad Federal de Rio Grande del Sur.
Centro de Colaboración en Drogas y Alcohol HCPA/SENAD.

Lucas Hopner
Centro de Investigación en Drogas y Alcohol.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidad Federal de Rio Grande del Sur.
Centro de Colaboración en Drogas y Alcohol HCPA/SENAD.

Lucas Mendes
Centro de Investigación en Drogas y Alcohol.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidad Federal de Rio Grande del Sur.
Centro de Colaboración en Drogas y Alcohol HCPA/SENAD.

Yeger Moreschi Telles
Centro de Investigación en Drogas y Alcohol.
Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidad Federal de Rio Grande del Sur.
Centro de Colaboración en Drogas y Alcohol HCPA/SENAD.

Objetivos del proyecto

Objetivo general

Evaluar las características de la disfunción cerebral producida por el consumo crónico de la pasta base de cocaína (PBC) disponible en nuestra región, su grado de reversibilidad con la abstinencia y su relación con la conducta antisocial o agresiva.

Objetivos específicos

1. Investigar si el consumo de PBC produce alteraciones funcionales cerebrales y trastornos cognitivos y describir sus características.
2. Investigar si los trastornos funcionales cerebrales y los trastornos cognitivos observados en usuarios de PBC de los países de la región son similares más allá de posibles diferencias en su composición.
3. Investigar si los trastornos funcionales cerebrales y los trastornos cognitivos observados en usuarios de PBC de los países de la región son mayores a los observados en consumidores clorhidrato de cocaína (CC).
4. Evaluar si la incidencia de conductas antisociales y agresivas o violentas y la predisposición a las mismas es mayor en consumidores de PBC que en usuarios de CC.
5. Identificar las áreas cerebrales que se correlacionen estadísticamente con la presencia o predisposición a conductas antisociales y agresivas o violentas en los usuarios.
6. Evaluar los cambios de la función cerebral y el rendimiento cognitivo en usuarios de PBC durante la abstinencia con respecto a consumidores activos y la relación entre dichos cambios y la severidad del *craving*.
7. Investigar el grado de reversibilidad de las alteraciones de la función cerebral y el rendimiento cognitivo luego de la abstinencia prolongada en los usuarios que logren mantener la misma luego de la evaluación inicial.

Metodología empleada

Sujetos

Se planteó evaluar 4 grupos de al menos 25 sujetos de 18 a 35 años de edad sin diferencias en edad, sexo y educación formal.

- Grupo 1. Usuarios activos de PBC (25 por país)
- Grupo 2. Usuarios activos de CC
- Grupo 3. Usuarios de PBC en abstinencia
- Grupo 4. Voluntarios sin historia de consumo de drogas

Criterios de inclusión:

- Edad 18 a 35 años, ambos sexos
- Mínimo 5 años de escolaridad
- Criterios para trastorno grave (5 o más) por uso de PBC (Grupo 1) o CC (Grupo 2) según DSM-V o dependencia de PBC según CIE-10
- Uso frecuente en el último mes
- Consumo activo mayor de 1 año
- Sin historia de uso frecuente de CC en los últimos 2 años (Grupo 1) o de uso concomitante de PBC (Grupo 2)
- Sin criterios para trastorno grave (5 o más) por uso de otras sustancias según DSM-V o dependencia de otras sustancias según CIE-10
- Abstinencia mínima de 1 día y máxima de 10 días (Grupos 1 y 2) o abstinencia de PBC de 1 a 18 m (Grupo 3)
- Orina positiva en la primera evaluación (Grupos 1 y 2)
- En condiciones para completar la evaluación (según entrevista primaria)
- Consentimiento informado firmado
- Test de embarazo negativo en mujeres

Criterios de exclusión (para los 3 grupos):

- Edad menor a 18 años o mayor a 35.
- Patología psiquiátrica mayor (trastorno psicótico, depresión mayor actual o historia de más de un episodio, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad en curso, retraso mental) o neurológica (TEC grave, ACV, epilepsia, tumor, encefalitis, etc.) previa.
- Criterios de dependencia primaria a otras drogas incluyendo marihuana, alcohol y benzodiacepinas o historia de uso de drogas intravenosas, solventes orgánicos, ketamina, metanfetamina o MDMA.
- Pacientes embarazadas o con posibilidad de embarazo.
- Incapacidad para otorgar consentimiento informado escrito o de cumplir con todos los requisitos del mismo.

Reclutamiento de participantes

Se inició una vez obtenida la aprobación del Comité de Ética local. El país coordinador elaboró las consideraciones éticas y el documento de consentimiento informado para todos los países participantes, que fue ajustado según las exigencias locales de cada país. También se encargó de levantar las observaciones realizadas por los comités de los distintos países.

Se mantuvo una comunicación directa con integrantes del equipo investigador de Argentina y Brasil para el asesoramiento sobre el protocolo de evaluación y la adquisición de datos.

Se estableció contacto con múltiples centros de referencia de pacientes y finalmente se recibieron usuarios de los siguientes:

En Uruguay:

- Departamento de Toxicología del Hospital de Clínicas
- Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República
- Servicio de Psiquiatría del Hospital Maciel

- Centro de Adicciones del Hospital Maciel
- Centro de Rehabilitación de Adicciones Crea Vida
- Centro de Tratamiento de Adicciones Proyecto Minnesota

En Brasil:

- Cuatro centros de atención psicosocial especializados en dependencia química que realizan tratamiento ambulatorio o internación corta:
 - o CAPS ad III IAPI
 - o CAPS ad III Partenon
 - o CAPS ad II Vila Nova
 - o CAPS ad Conceição
- Tres centros de internación especializados en dependencia química:
 - o Unidade Álvaro Alvim – HCPA
 - o Hospital Psiquiátrico São Pedro
 - o Clínica São José
- Cuatro dispositivos de refugio:
 - o Albergue Felipe Diehl
 - o Albergue Dias da Cruz
 - o Albergue Municipal
 - o Abrigo Bom Jesus
- Equipos de Ação Rua y Consultório na Rua

Evaluación Psiquiátrica

Se aplicó la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (<http://www.fundacionforo.com/pdfs/mini.pdf>).

Evaluación Toxicológica

Historia clínica. Caracterización del consumo.

SPECT cerebral

Se realizó SPECT de perfusión cerebral ^{99m}Tc -ECD. Los estudios se realizaron en gammacámaras de doble cabezal (Mediso Nucline Spirit DH-V en Uruguay, GE Infinia en Brasil) utilizando colimadores de agujeros paralelos para bajas energías y alta resolución (LEHR). Se adquirieron imágenes tomográficas de cráneo 60 minutos después de la inyección intravenosa en reposo psicofísico de 25 mCi del radiofármaco por VVP colocada 10 minutos antes. Se utilizó una órbita de contorno automático de 360° en 128 (o 120) paradas, mediante la modalidad step and shoot con un tamaño del pixel de 2.66 a 2.90 mm.

Todas las imágenes se procesaron en el Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas de Montevideo en una estación Interview XP v7.1, Mediso Corp., Budapest, Hungría. La reconstrucción se realizó por el método iterativo OSEM seleccionando 10 subconjuntos y 2 iteraciones, previo filtrado 3D con filtro Butterworth de orden 10 y frecuencia de corte 0.17 a 0.20. Se corrigió la atenuación por el método de Chang de primer orden, utilizando un coeficiente de atenuación de 0.12 cm^{-1} . Se obtuvieron cortes transversales paralelos a la línea comisura anterior-comisura posterior y cortes coronales y sagitales perpendiculares a los mismos.

Se aplicó zoom de software para obtener un tamaño final de pixel lo más cercano posible a 2 mm. Las imágenes DICOM reconstruidas y realineadas se convirtieron al formato nifti para el análisis estadístico basado en voxels.

Evaluación neurocognitiva

Se utilizó una batería de pruebas validadas y reproducibles, con un abordaje flexible, buscando abarcar los procesos cognitivos habitualmente alterados en el consumo de sustancias.

- *Memoria Verbal y Visual*: Pruebas de Memoria Lógica y Test de Aprendizaje Audioverbal extraídos del Neuropsi de Atención y Memoria (Ostrosky-Solis, Feggy), memoria visual mediante el test de Bloques de

Corsi (a corto plazo) y evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth.

- *Memoria de trabajo:* Test de retención de Dígitos en regresión y test de Bloques de Corsi inverso.
- *Control inhibitorio:* Test de Stroop.
- *Toma de decisiones:* Iowa Gambling Task
- *Función ejecutiva:* fluidez verbal fonológica y semántica, Wisconsin Card Sorting test.
- *Funcionamiento atencional:* Trail Making A, Trail Making B, test de Dígito-Símbolo.
- *Nivel general:* test de Analogías (extraído del WAIS).

Escalas

- *Índice de Severidad de la Adicción versión 6– ASI-6*
- *Cuestionario de Craving de Cocaína – CCQ general*
- *Escala de Agresión Manifiesta – EAM*
- *Cuestionario de Agresión Reactivo-Proactivo – RPQ*

Análisis estadístico

Para el análisis de las imágenes se utilizó el programa Statistical Parametric Mapping versión 2008 (SPM8. Friston et al. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. London. UK.).

Para la comparación de grupos se utilizó ANOVA o test de t. Para las correlaciones con variables numéricas se utilizó regresión lineal múltiple.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,001$ no corregida por comparaciones múltiples a nivel de voxels y $p < 0.05$ no corregida a nivel de clusters. Se reportaron los clusters mayores a 100 voxels (tamaño similar a la

resolución del sistema). Además, se reportaron tendencias a la significación a una $p < 0.01$ no corregida a nivel de voxels.

Para el análisis de las variables numéricas se utilizó el programa SigmaPlot 11. La tendencia central y la dispersión se expresaron mediante la media \pm desviación standard (DS). Los grupos se compararon mediante test de t o ANOVA. Se utilizó test z o chi-2 para comparar proporciones.

El análisis de la escala RPQ se realizó mediante la metodología de mínimos cuadrados ordinarios (MCO) en el programa STATA/SE 14.2.

Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Actividades desarrolladas

Reclutamiento y evaluación de participantes

URUGUAY

Desde el inicio del proyecto hasta agosto de 2018 Uruguay reclutó 59 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, pertenecientes a los grupos 1 a 4.

- 20 sujetos del G1
- 15 sujetos del G2
- 16 sujetos del G3
- 8 sujetos del G4

Adicionalmente, se decidió evaluar sujetos de un quinto grupo correspondientes a usuarios de CC en abstinencia mayor a 1 mes. En este grupo que no estaba originalmente incluido en el proyecto se reclutaron 14 sujetos. El motivo de la inclusión de este grupo fue la disponibilidad de individuos durante el reclutamiento y el interés por estudiar las posibles diferencias funcionales existentes en la abstinencia a PBC y CC.

Las evaluaciones de los sujetos comenzaron en todos los casos por el SPECT cerebral inmediatamente de confirmado el ingreso al protocolo según criterios de inclusión y exclusión según datos del consumo y la entrevista MINI. Por este motivo, todos los sujetos incluidos cuentan con imágenes de SPECT. La necesidad de más de un día para completar las evaluaciones determinó que varios de los sujetos no pudieran completar todas las pruebas incluidas en el protocolo por no asistir a las mismas a pesar de la insistencia para su coordinación. De esta forma, se dispuso finalmente de un número menor de evaluaciones neurocognitivas y escalas con respecto a los SPECT.

Uruguay dispone de individuos adicionales correspondientes a evaluaciones anteriores al proyecto, que fueron incluidos en los análisis para aumentar el n de los grupos y fortalecer la estadística. En las tablas correspondientes a cada grupo se destacan en letra cursiva los códigos de los sujetos reclutados durante el proyecto y se incluyen también los evaluados anteriormente que se encontraron en condiciones de integrar los análisis.

En cuanto a los estudios neuropsicológicos, durante el proyecto lograron evaluarse 19 sujetos del G1, 14 del G2, 15 del G3 y 6 del G4. El test de IOWA y el de Wisconsin no están disponibles en todos los sujetos ya que en la mayoría de los casos se aplicaron en una instancia separada, a la cual en ocasiones el participante no concurrió. Hasta la fecha se cuenta con datos de estos test en 23 participantes.

La escala ASI fue aplicada a 48 de los 59 sujetos reclutados durante el proyecto. Requiere de un análisis estadístico específico para el cual se establecieron colaboraciones con investigadores del exterior. Se utilizarán los Puntajes de Estado Reciente (Recent Status Scores – RSS; Cacciola et al, 2010). Estos resultados no están disponibles a la fecha.

La disponibilidad de las escalas de agresión y el CCQ en los sujetos reclutados se muestra en las tablas 1-4.

BRASIL

En Brasil, el proyecto fue desarrollado por el Centro de Investigación en Alcohol y Drogas - HCPA/UFRGS, coordinado por el Dr. Felix Kessler e involucrando a un equipo de dos psiquiatras, tres psicólogos y dos estudiantes de iniciación científica, además del equipo de Medicina Nuclear del HCPA donde los SPECT fueron realizados.

Entre febrero de 2017 y mayo de 2018, los equipos asistenciales identificaron 223 sujetos potencialmente elegibles para participar en la investigación. De estos 173 no cumplieron criterios de inclusión y exclusión (principalmente por ser dependientes de otras drogas, presentar comorbilidades psiquiátricas o neurológicas, baja escolaridad o edad superior a 35 años) y no llegaron a ser evaluados. Ingresaron al protocolo 51 sujetos, de los cuales 12 fueron excluidos por evasión o criterios de exclusión identificados a lo largo de la aplicación de las evaluaciones.

Completaron las evaluaciones 41 sujetos, resultando finalmente 39 participantes con imágenes adecuadas:

- 16 sujetos del G1

- 7 sujetos del G2
- 9 sujetos del G3
- 7 sujetos del G4

ARGENTINA

Durante el curso del proyecto se recibieron de Argentina estudios de SPECT cerebral de 5 sujetos. Tres de ellos debieron ser descartados por movimiento importante del paciente durante la adquisición resultando en artefactos severos en las imágenes procesadas, los cuales no tienen solución. Los dos restantes fueron adquiridos con un tamaño de pixel más pequeño al recomendado en el protocolo inicial (2.13 mm con respecto a 2.7-3.0 mm), lo cual resulta en un número bajo de cuentas por pixel que determina imágenes finales demasiado ruidosas por falta de información. Si bien estos estudios podrían haberse procesado en una estación diferente que permite obtener imágenes más suavizadas, tanto las diferencias en la adquisición con los estudios de Uruguay y Brasil como el uso de algoritmos de procesamiento diferentes en una estación distinta implican variabilidad considerable que no se justifica para un número de solo dos individuos. Por este motivo se decidió excluir también del proyecto a estos dos sujetos. A pesar de varias comunicaciones con el equipo de Argentina para ajustar el protocolo de adquisición incluyendo diálogo directo con el departamento de medicina nuclear involucrado, no se recibieron SPECT de nuevos sujetos posteriormente ni datos de estudios neuropsicológicos o escalas.

Tabla 1. Consumidores activos de PBC (G1).

	CODIGO	SEXO	EDAD	Ed Form	SPECT	ENPS	EAM	RPQ
1	URU01	M	27	7	S	S	S	S
2	URU13	M	25	12	S			S
3	URU19	M	18	8	S	S	S	
4	URU21	M	31	6	S	S		
5	URU22	M	20	6	S		S	
6	URU23	M	20	6	S	S	S	
7	URU24	M	29	7	S	S	S	
8	URU25	M	21	7	S	S	S	
9	URU26	M	33	11	S	S		
10	URU27	M	17	11	S	S	S	
11	URU28	M	22	6	S	S	S	
12	URU29	M	21	12	S	S		
13	URU44	M	33	10	S	S	S	S
14	URU45	F	20	6	S		S	S
15	URU58	M	28		S		S	S
16	URU77	M	27	12	S		S	
17	URU85	M	23	8	S			
18	URU86	M	21	8	S		S	
19	URU87	M	23	9	S			
20	URU88	M	22		S			
21	URU89	M	34		S			
22	URU90	M	36	10	S	S		
23	URU91	M	26	6	S	S		
24	URU92	M	24	9	S	S		
25	URU93	M	34	7	S	S		
26	URU94	M	27	6	S	S		
27	URU95	M	34	6	S	S		
28	URU96	M	25	7	S	S		
29	URU97	M	28	8	S	S		
30	URU98	M	22	9	S	S		
31	URU99	M	26	11	S	S		
32	URU100	M	23	9	S	S		
33	URU101	M	31	9	S	S		
34	URU102	M	26	10	S	S		
35	URU103	M	27	6	S	S		
36	URU104	M	34	6	S	S		
37	URU105	M	32	7	S	S		
38	URU137	M	19	7	S	S	S	S
39	URU138	M	20	9	S	S	S	S
40	URU139	M	36	7	S	S	S	S
41	URU140	M	27	7	S	S	S	S
42	URU141	M	26	6	S	S	S	S

43	URU143	M	20	6	S	S	S	S
44	URU144	M	20	6	S	S	S	S
45	URU145	F	27	12	S	S	S	S
46	URU146	M	35	10	S	S	S	S
47	URU148	M	29	9	S	S	S	S
48	URU150	F	37	6	S	S	S	S
49	BRA01	M	29	9	S	S	S	S
50	BRA03	M	29	7	S	S	S	S
51	BRA04	M	28	6	S	S	S	S
52	BRA07	M	26	9	S	S	S	S
53	BRA10	F	28	8	S	S	S	S
54	BRA11	M	29	8	S	S	S	S
55	BRA12	M	35	13	S	S	S	S
56	BRA14	M	34	7	S	S	S	S
57	BRA15	M	27	8	S	S	S	S
58	BRA20	M	31	0	S	S	S	S
59	BRA25	F	19	8	S	S	S	S
60	BRA27	M	32	10	S	S	S	S
61	BRA29	M	33	11	S	S	S	S
62	BRA31	M	29	6	S	S	S	S
63	BRA33	M	32	10	S	S	S	S
64	BRA35	M	25	12	S	S	S	S

Ed Form: Años completos de educación formal; ENPS: Estudio neuropsicológico; CCQ: Cuestionario de Craving de Cocaína; EAM: Escala de Agresión Manifiesta; RPQ: Cuestionario de Agresión Reactiva-Proactiva; S: si.

Tabla 2. Consumidores activos de CC (G2).

	CODIGO	SEXO	EDAD	Ed Form	SPECT	ENPS	EAM	RPQ
1	URU20	M	33	8	S	S		
2	URU30	M	19	7	S	S		S
3	URU31	M	35	11	S	S	S	
4	URU32	M	36	12	S	S	S	
5	URU33	M	30	6	S	S		S
6	URU34	M	36	12	S	S		
7	URU35	M	34	8	S	S	S	
8	URU48	F	29	14	S	S	S	S
9	URU50	M	32	12	S		S	S
10	URU61	M	21	14	S	S		
11	URU62	M	21	9	S	S	S	
12	URU63	M	31	8	S	S		
13	URU64	M	30	9	S	S	S	
14	URU65	F	18	10	S	S		
15	URU66	F	19	10	S	S		
16	URU67	M	29	7	S	S	S	
17	URU68	M	32	15	S	S	S	
18	URU69	M	19	7	S	S	S	
19	URU70	M	19	12	S	S	S	
20	URU71	M	34	18	S	S		
21	URU72	M	28	14	S	S	S	
22	URU73	M	25	12	S	S	S	
23	URU74	F	27	9	S	S		
24	URU75	F	33	16	S	S		
25	URU76	M	23	12	S	S	S	
26	URU147	M	36	8	S	S	S	S
27	BRA05	M	31	8	S	S	S	S
28	BRA06	M	19	8	S	S	S	S
29	BRA08	M	34	11	S	S	S	S
30	BRA09	M	29	10	S	S	S	S
31	BRA18	M	36	11	S	S	S	S
32	BRA37	M	26	12	S	S	S	S
33	BRA40	M	26	12	S	S	S	

Tabla 3. Sujetos en abstinencia de PBC (G3).

	CODIGO	SEXO	EDAD	Ed Form	SPECT	T Abs (d)	ENPS	CCQ	EAM	RPQ
1	URU03	M	17	9	S	30	S	S	S	S
2	URU04	M	19	8	S	45	S	S	S	S
3	URU05	M	30	8	S	86	S	S	S	S
4	URU06	M	35	8	S	64	S	S	S	S
5	URU10	M	25	9	S	150	S	S	S	S
6	URU11	M	24	8	S	150	S	S	S	S
7	URU12	M	34	9	S	120	S	S	S	S
8	URU15	M	22	6	S	30	S	S		S
9	URU16	M	18	7	S	75	S	S		S
10	URU17	M	23	4	S	75	S	S		S
11	URU39	M	26	13	S	60	S	S	S	S
12	URU53	F	17	6	S	150	S	S	S	S
13	URU54	M	18		S	45		S	S	S
14	URU55	M	31	12	S	114	S	S	S	S
15	URU107	M	20	10	S	45	S	S		S
16	URU108	M	25	6	S	90	S	S		S
17	URU109	M	24	8	S	45	S	S		S
18	URU110	M	19	6	S	45	S	S		S
19	URU111	M	20	8	S	240	S	S		S
20	URU112	M	18	6	S	110	S	S		S
21	URU113	M	24	6	S	150	S	S		S
22	URU114	M	23	9	S	75	S	S		S
23	URU115	M	21		S	66				S
24	URU151	M	27	6	S	90	S		S	S
25	URU154	M	18	9	S	150	S		S	S
26	BRA02	M	33	5	S	250	S	S	S	S
27	BRA13	M	31	8	S	44	S	S	S	S
28	BRA16	M	32	10	S	304	S	S	S	S
29	BRA17	M	34	10	S	334	S	S	S	S
30	BRA19	F	32	9	S	44	S	S	S	S
31	BRA22	M	34	11	S	58	S	S	S	S
32	BRA24	M	29	11	S	517	S	S	S	S
33	BRA30	M	31	11	S	669	S	S	S	S
34	BRA38	M	35		S	117	S	S	S	S

T Abs (d): Tiempo de abstinencia en días.

Tabla 4. Controles normales (G4).

	CODIGO	SEXO	EDAD	Ed Form	SPECT	ENPS	EAM	RPQ
1	<i>URU07</i>	M	20	8	S	S	S	S
2	<i>URU43</i>	M	19	7	S	S	S	S
3	<i>URU47</i>	M	29	13	S		S	S
4	<i>URU49</i>	F	24	12	S		S	S
5	<i>URU59</i>	M	19	11	S	S	S	S
6	<i>URU60</i>	M	27	12	S	S	S	S
7	<i>URU116</i>	M	27	16	S			
8	<i>URU117</i>	M	26	16	S			
9	<i>URU118</i>	M	28	16	S			
10	<i>URU119</i>	M	23		S			
11	<i>URU120</i>	M	35	16	S			
12	<i>URU121</i>	M	22	16	S			
13	<i>URU122</i>	M	35	15	S			
14	<i>URU123</i>	F	23	16	S			
15	<i>URU124</i>	M	31		S			
16	<i>URU125</i>	F	32	16	S			
17	<i>URU126</i>	F	32		S			
18	<i>URU127</i>	M	22	16	S			
19	<i>URU128</i>	M	22		S			
20	<i>URU129</i>	F	31	16	S			
21	<i>URU130</i>	M	22	16	S			
22	<i>URU131</i>	M	23	15	S			
23	<i>URU132</i>	M	21	15	S			
24	<i>URU133</i>	M	24	16	S			
25	<i>URU134</i>	M	23	16	S			
26	<i>URU135</i>	M	35	16	S			
27	<i>URU136</i>	M	19	12	S	S	S	
28	<i>URU152</i>	M	27	11	S	S	S	S
29	<i>BRA21</i>	M	31	11	S	S	S	S
30	<i>BRA23</i>	M	26	10	S	S	S	S
31	<i>BRA26</i>	F	32	10	S	S	S	S
32	<i>BRA28</i>	M	18	11	S	S	S	S
33	<i>BRA32</i>	M	20	8	S	S	S	S
34	<i>BRA34</i>	M	18	11	S	S	S	S
35	<i>BRA36</i>	M	19	10	S	S	S	S

Procesamiento y análisis de datos

Se procesaron de forma exitosa todas las imágenes de SPECT cerebral de Uruguay y Brasil. Debieron excluirse dos sujetos de Brasil, uno de ellos por la presencia de un defecto de perfusión frontal basal derecho de aspecto secuelear probablemente traumático y el otro por movimiento importante de la cabeza del sujeto durante la adquisición generando artefacto técnico significativo.

Se recibieron con éxito los estudios cognitivos y escalas de Brasil y se confeccionaron tablas con los datos de ambos países. Se tabularon los datos de consumo y los puntajes de las escalas de severidad de adicción y agresión y los test neuropsicológicos para su análisis estadístico. El equipo de Brasil confeccionó las tablas con los datos de todos sus participantes.

Las imágenes de SPECT procesadas se convirtieron a formato nifti y se normalizaron espacialmente al espacio de coordenadas del MNI utilizando el software SPM8. Se realizó suavizado de las mismas con un filtro gaussiano con FWHM de 16 mm.

Para el presente informe se realizaron los siguientes análisis de imágenes:

1. Comparación de usuarios activos de cocaína fumable de Uruguay y Brasil y controles normales (ANOVA) → PBC Act URU vs PBC Act BRA vs CN (URU + BRA).
2. Comparación de usuarios activos de cocaína fumable y clorhidrato de cocaína intranasal de Uruguay y Brasil y controles normales (ANOVA). Se introdujo el país de procedencia en el análisis como covariable (factor de confusión. → PBC Act (URU + BRA) vs CC Act (URU + BRA) vs CN (URU + BRA) Cov País.
3. Comparación de usuarios activos y sujetos en abstinencia de cocaína fumable de Uruguay y Brasil y controles normales (ANOVA). Se introdujo el país de procedencia en el análisis como covariable. → PBC Act (URU + BRA) vs PBC Abs (URU + BRA) vs CN (URU + BRA) Cov País.

4. Comparación de sujetos en uso activo, abstinencia precoz y abstinencia tardía de cocaína fumable de Uruguay y Brasil y controles normales (ANOVA). Se introdujo la edad y el país de procedencia en el análisis como covariables. → PBC Act (URU + BRA) vs PBC Abs1 (URU + BRA) vs PBC Abs2 (URU + BRA) vs CN (URU + BRA) Cov Edad País.
5. Correlación del FSCr en usuarios en abstinencia de cocaína fumable de Uruguay y Brasil con el tiempo de abstinencia (Regresión lineal). → Corr PBC Abs (URU + BRA) vs T Abs.
6. Correlación del FSCr en los sujetos en abstinencia de cocaína fumable de Uruguay y Brasil con la severidad del craving (Regresión lineal). → Corr PBC Abs (URU + BRA) vs CCQ.
7. Correlación del FSCr en usuarios activos de cocaína fumable de Uruguay y Brasil con la Escala de Agresión Manifiesta (Regresión lineal). → Corr PBC Act (URU + BRA) vs EAM.
8. Correlación del FSCr en usuarios activos de cocaína fumable de Uruguay y Brasil con el Cuestionario de Agresión Reactiva Proactiva (Regresión lineal). → Corr PBC Act (URU + BRA) vs RPQ.

Se compararon los puntajes de las escalas CCQ y EAM para los 4 grupos de sujetos mediante ANOVA.

Se compararon los puntajes de la escala RPQ en los 4 grupos mediante análisis de regresión lineal múltiple.

Se compararon los puntajes de los test neuropsicológicos en los usuarios activos de PBC, los de CC y los sujetos en abstinencia de PBC mediante ANOVA o test de chi-2.

Los datos de los test neuropsicológicos se analizaron exclusivamente para los sujetos de Uruguay, ya que los de Brasil no estuvieron disponibles tabulados a tiempo para este informe.

Resultados

Sujetos

La gran mayoría de los 131 usuarios incluidos en el estudio fueron de sexo masculino (90.8%) con una proporción similar en los 3 grupos. Las edades estuvieron entre 17 y 37 años (27.0 ± 5.8 , media \pm DS) y no tuvieron diferencias significativas en los 3 grupos. La edad de los usuarios de PBC de Uruguay (25.4 ± 5.7) fue menor a la de los de Brasil (30.3 ± 3.6 , $p < 0.0001$), particularmente en el grupo 3. El nivel de educación formal fue mayor en los usuarios de CC (10.6 ± 2.7 años) que en los de PBC (8.2 ± 2.2 años). Estos datos se representan en la tabla 5.

Se incluyó una muestra de sujetos control sin historia de consumo de cocaína y sus derivados ni uso problemático de otras sustancias. Se admitió consumo ocasional de marihuana y alcohol. Este grupo no difirió significativamente en sexo y edad con los grupos de usuarios. El nivel de educación formal fue mayor que el de los grupos de usuarios (tabla 5).

Tabla 5. Datos demográficos.

	n	Edad m \pm DS	Sexo M/F	País URU/BRA	Ed Form (a) m \pm DS
PBC Act	64	27.1 \pm 5.4	59/5	48/16	8.1 \pm 2.3
PBC Abs	34	25.5 \pm 6.1	32/2	25/9	8.3 \pm 2.1
CC Act	33	28.2 \pm 6.1	28/5	26/7	10.6 \pm 2.7*
CN	35	25.3 \pm 5.3	29/6	28/7	13.3 \pm 3.0*
p	-	0.11	0.32	-	<0.000

Act: uso activo; Abs: abstinencia; m: media; DS: desvío standard; M: masculino; F: femenino; Ed Form (a): años completos de educación formal; * diferencia estadísticamente significativa.

Consumo

La dosis media de PBC (3.1 ± 3.3 g/día) fue mayor a la de CC (2.2 ± 1.7) pero no difirió significativamente ($p = 0.11$). El tiempo de consumo de CC (9.8 ± 5.3 años, rango 1-18) fue mayor que el de PBC (6.7 ± 4.4 , 1-18) (Tabla 6). Los usuarios de cocaína fumable de Brasil tuvieron un consumo mayor que los de Uruguay en dosis diaria media (3.9 ± 2.7 vs 2.7 ± 3.5 g) sin alcanzar significación estadística ($p = 0.08$). El tiempo de consumo (9.1 ± 4.2 vs 5.5 ± 4.0 años) sí fue significativamente mayor en los brasileros (Tabla 7).

Existió algún grado de consumo asociado de cannabis, alcohol y tabaco en la mayoría de los usuarios en los 3 grupos de forma similar. Otra drogas como los alucinógenos se reportaron en menor porcentaje. En los usuarios de PBC existió consumo asociado de CC en aproximadamente la cuarta parte de los casos, siempre en dosis francamente menores. En porcentaje similar existió historia de consumo previo de CC meses o años atrás.

Tabla 6. Datos de consumo.

	Dm (g/d) m±DS	Tc (a) m±DS	Ta (d) m±DS	Alcohol (%)	Cannabis (%)	Tabaco (%)	Otras (%)
PBC Act	3.6±3.9	6.5±4.1	6.1±4.1	0.60	0.97	0.97	0.50
PBC Abs	2.2±1.7	6.9±5.0	136±139	0.89	0.79	0.84	0.21
CC Act	2.2±1.7	9.8±5.3	5.3±4.2	0.79	0.69	0.76	0.28
CN	-	-	-	0.74	0.15	0.35	0
p	0.07	0.01	-	-	-	-	-

Act: uso activo; Abs: abstinencia; m: media; DS: desvío standard; Dm (g/d): dosis media en gramos por día; Tc (a): tiempo de consumo en años; Ta (d): tiempo de abstinencia en días; Alucin: alucinógenos.

Tabla 7. Consumo de cocaína fumable en Brasil y Uruguay.

	Dm (g/d)	Tc (a)
	m±DS	m±DS
PBC Act URU	3.3±1.3	5.3±3.7
PBC Act BRA	4.3±3.1	9.4±3.5
PBC Abs URU	1.7±1.7	6.1±4.8
PBC Abs BRA	3.2±1.7	8.4±5.3
p	0.14	0.006

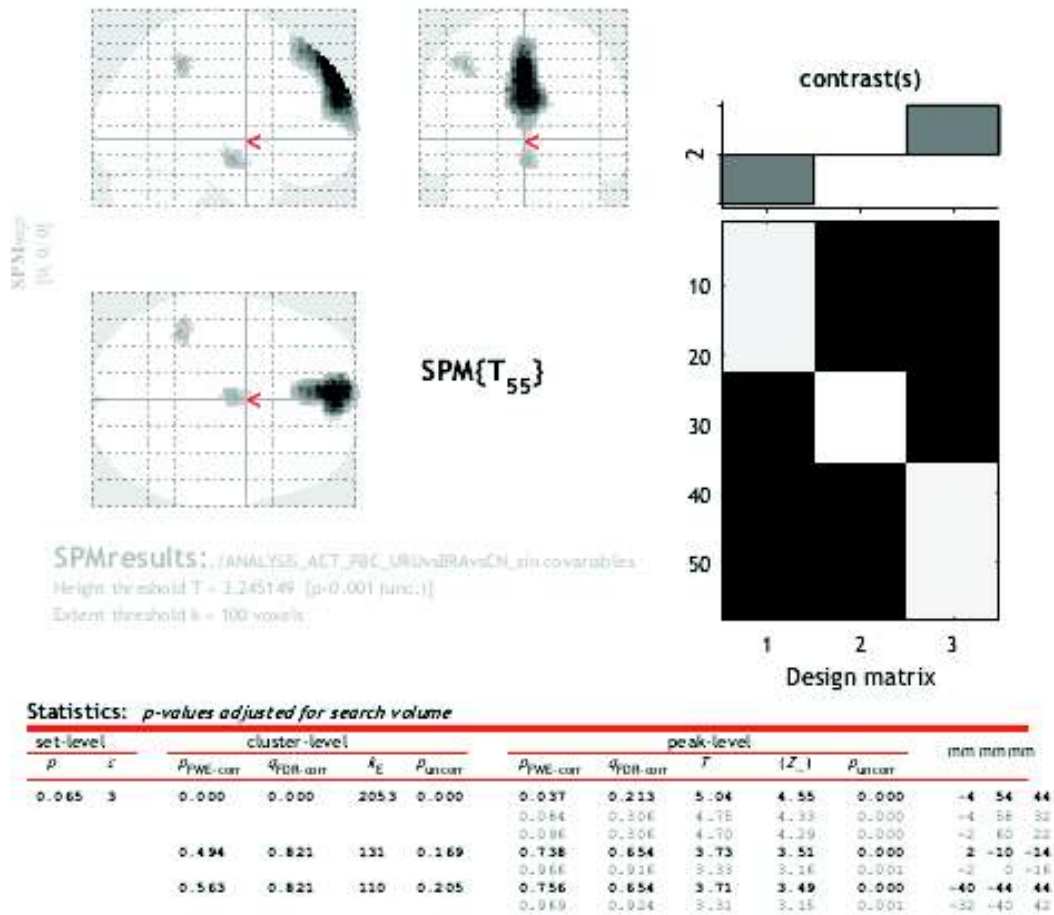
Act: uso activo; Abs: abstinencia; m: media; DS: desvío standard; Dm (g/d): dosis media en gramos por día; Tc (a): tiempo de consumo en años.

Análisis de Imágenes

Análisis 1. PBC Act URU vs PBC Act BRA vs CN (URU + BRA).

PBC Act URU: n = 22; 28.8±4.8 años. PBC Act BRA: n = 13; 30.6±2.1 años. CN: n = 23; 27.6±4.6 años. P edad = 0.13.

Fig. 1. URU < CN.



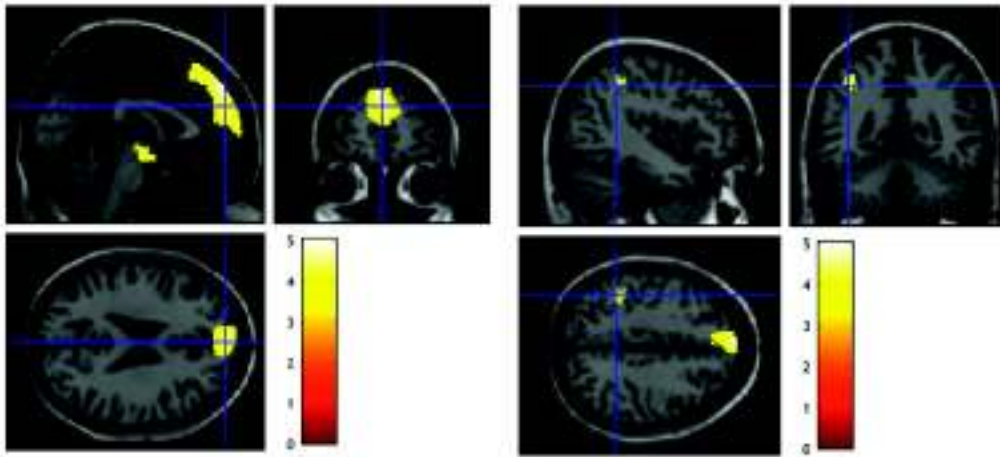
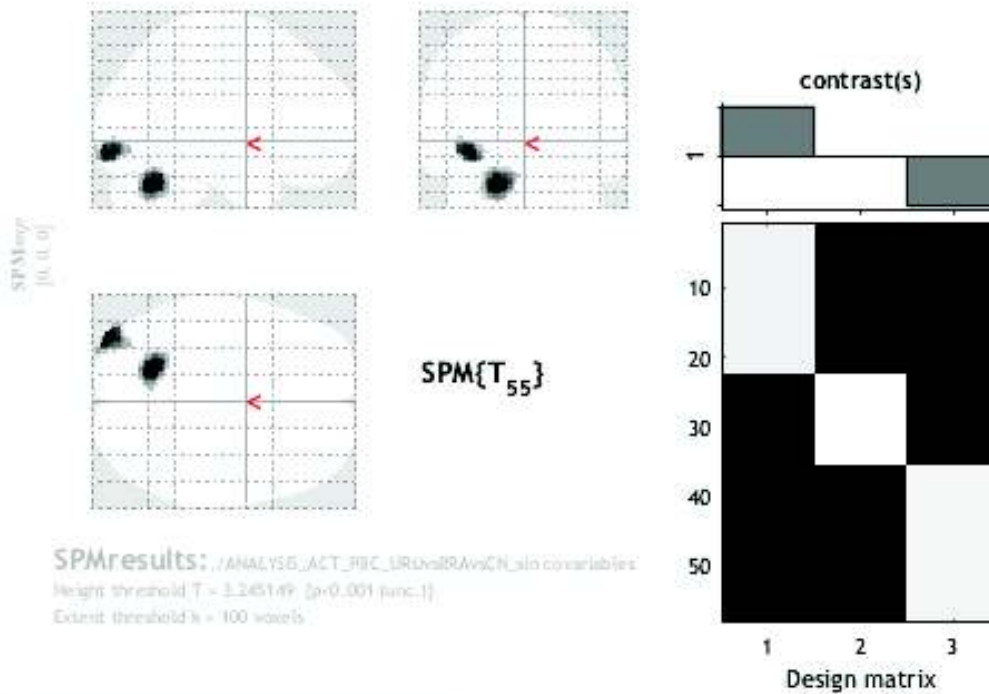


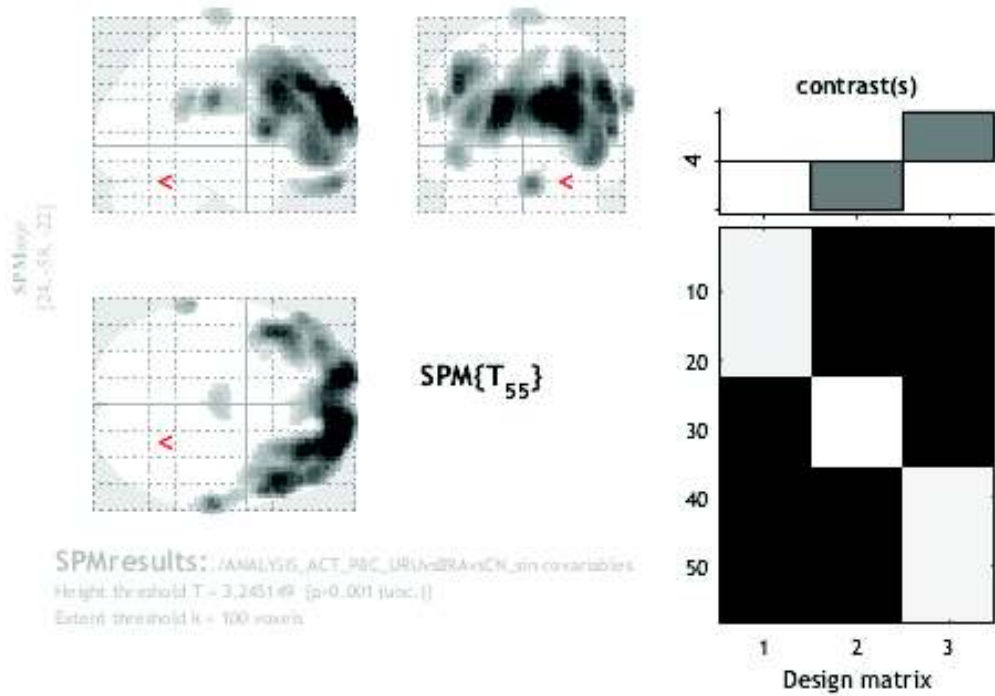
Fig. 2. URU > CN.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-cor}	<i>p</i> _{FDR-cor}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncor}	<i>p</i> _{FWE-cor}	<i>p</i> _{FDR-cor}	<i>F</i>	<i>Z</i> _{max}	<i>p</i> _{uncor}			
0.232	2	0.277	0.402	221	0.080	0.317	0.384	4.23	3.91	0.000	-38	-92	-10
		0.051	0.129	501	0.013	0.804	0.967	3.51	3.32	0.000	-34	-18	-8
						0.332	0.384	4.20	3.90	0.000	-18	-64	-28

Fig. 3. BRA < CN



Statistics: *p*-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					min min/mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>k</i> _E	<i>P</i> _{uncor}	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>T</i>	<i>(Z₁)</i>	<i>P</i> _{uncor}	min	min/mm	
0.014	4	0.000	0.000	16810	0.000	0.001	0.013	6.35	5.47	0.000	14	60	24
						0.001	0.013	6.32	5.45	0.000	24	60	18
						0.005	0.028	5.69	5.02	0.000	-16	64	16
		0.026	0.053	620	0.007	0.095	0.071	4.70	4.29	0.000	4	58	-26
		0.218	0.128	4.39	4.04	0.000	4	50	-28				
		0.760	0.465	3.71	3.49	0.000	2	34	-28				
		0.327	0.393	195	0.098	0.329	0.178	4.21	3.90	0.000	-62	-38	28
		0.515	0.288	3.98	3.72	0.000	60	-44	22				
		0.936	0.763	3.42	3.25	0.001	-62	-44	14				
		0.191	0.281	279	0.053	0.739	0.458	3.73	3.51	0.000	0	-18	84
		0.784	0.487	3.67	3.46	0.000	8	-16	18				
		0.868	0.609	3.56	3.36	0.000	-6	-24	82				

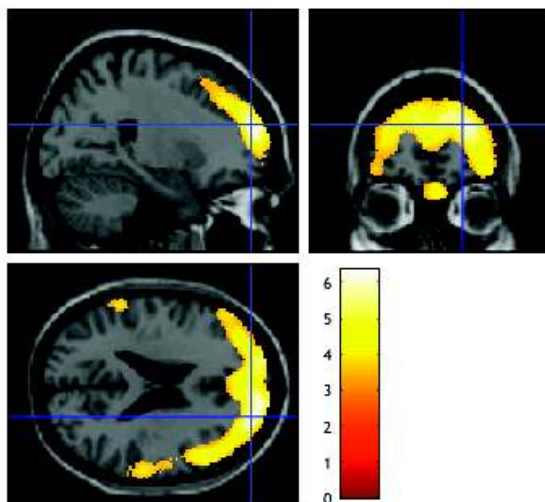


Fig. 4. BRA > CN

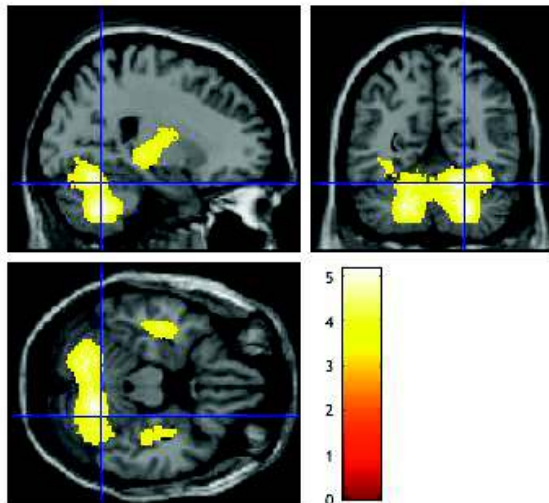
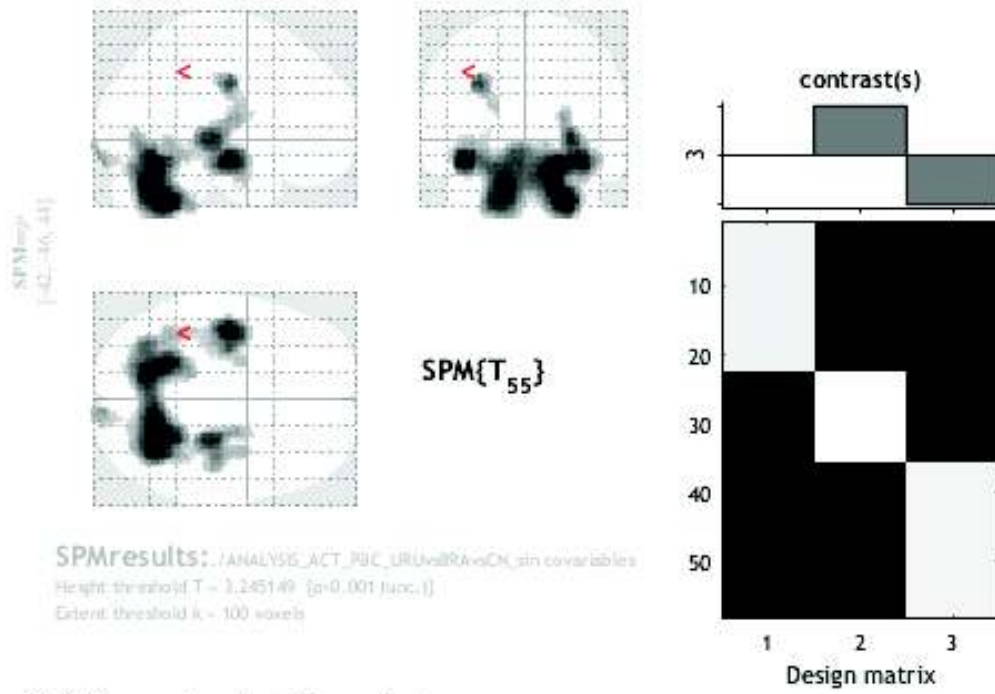
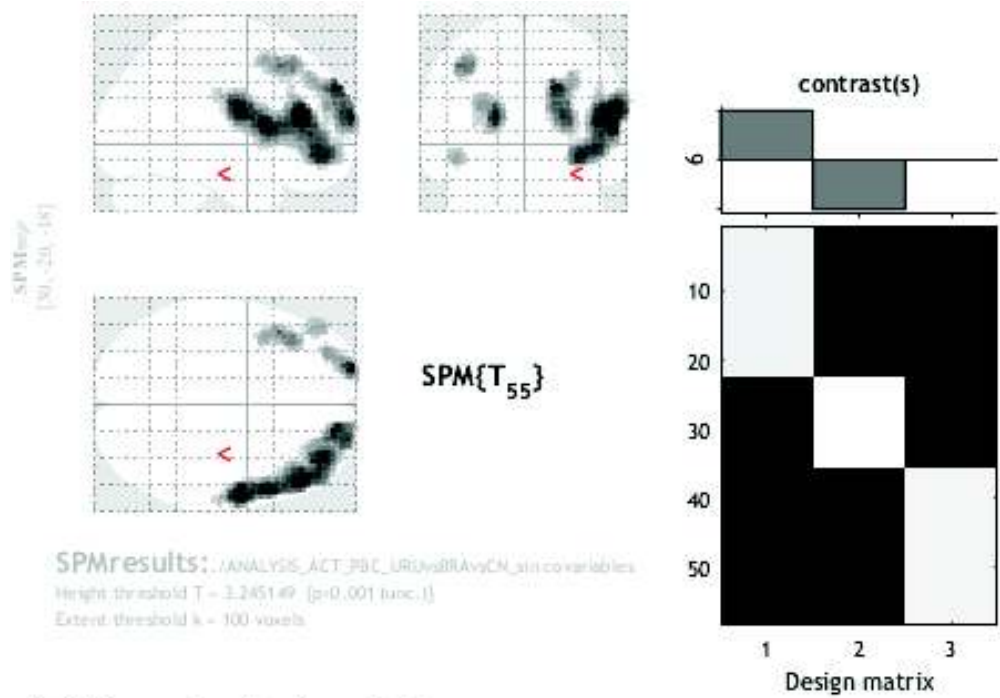


Fig. 5. BRA < URU.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm			
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>k</i> _E	<i>P</i> _{uncor}	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>T</i>	<i>(Z₁)</i>	<i>P</i> _{uncor}				
0.014	4	0.000	0.000	3961	0.000	0.046	0.281	4.96	4.49	0.000	60	-6	18	
						0.063	0.281	4.85	4.41	0.000	52	22	16	
						0.063	0.281	4.85	4.41	0.000	56	12	8	
		0.083	0.120	416	0.021	0.133	0.281	4.58	4.20	0.000	-20	66	16	
						0.670	0.502	3.81	3.57	0.000	-28	60	22	
						0.672	0.502	3.81	3.57	0.000	-32	50	24	
		0.114	0.120	363	0.030	0.412	0.307	4.10	3.81	0.000	-44	20	48	
						0.511	0.270	3.99	3.72	0.000	-40	28	46	
						0.734	0.522	3.74	3.51	0.000	-40	10	52	
		0.582	0.571	105	0.215	0.737	0.522	3.74	3.51	0.000	-48	48	-12	
						0.898	0.704	3.51	3.22	0.000	-50	40	-8	

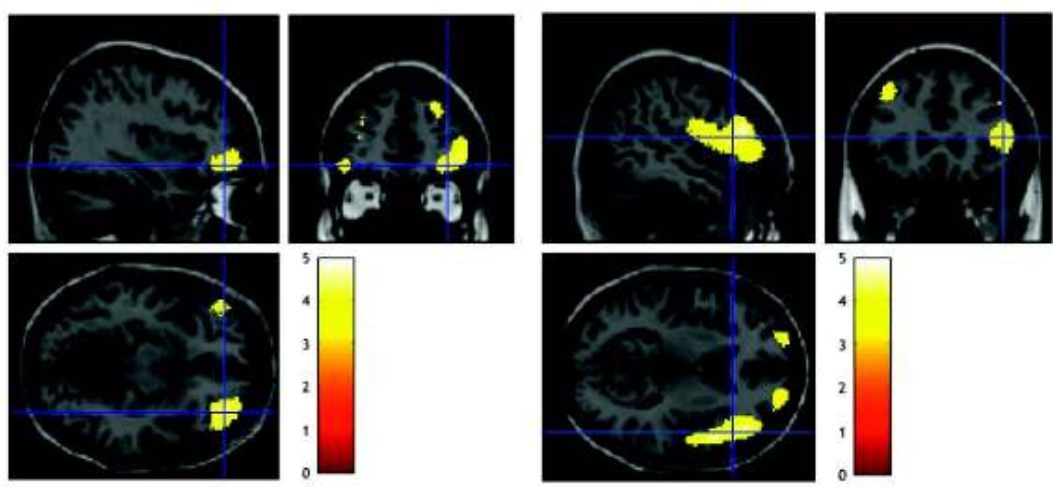
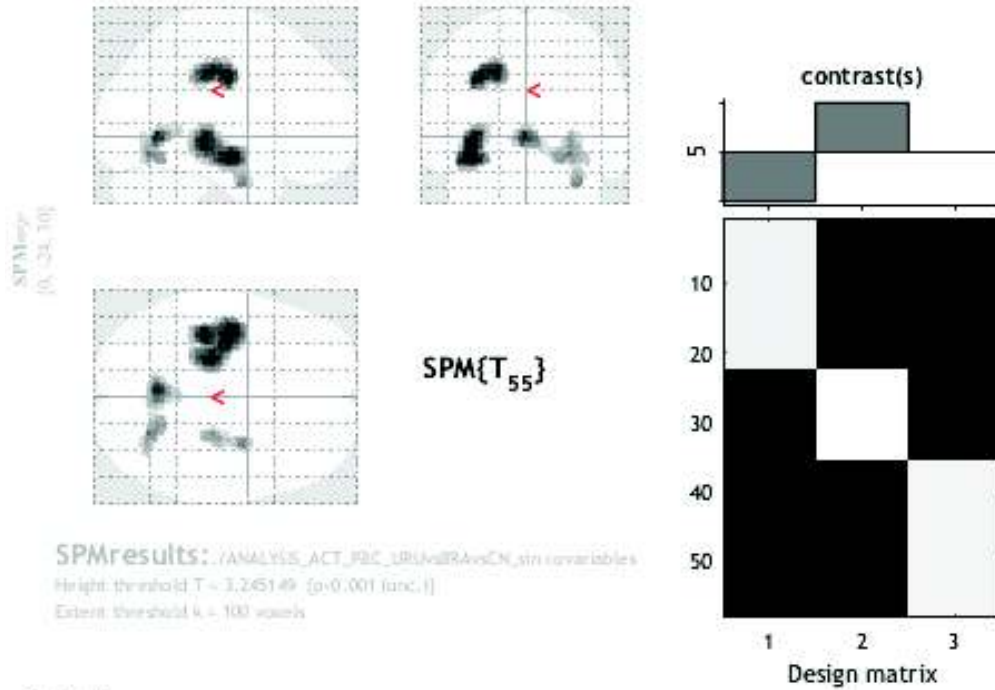
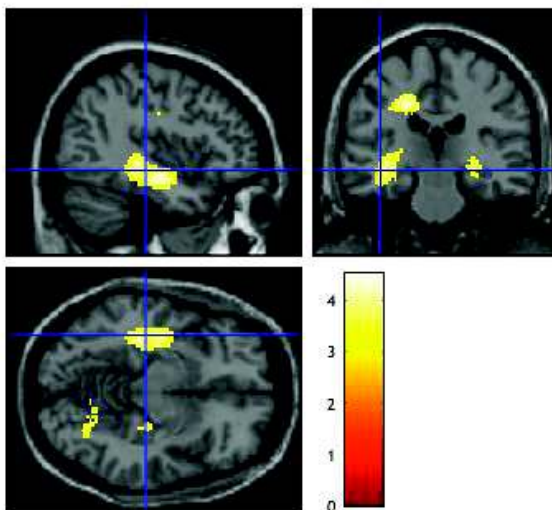


Fig. 6. URU < BRA.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>k</i> _E	<i>P</i> _{uncor}	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>F</i>	<i>Z</i> ₁	<i>P</i> _{uncor}			
0.014	4	0.018	0.032	693	0.005	0.157	0.683	4.52	4.15	0.000	-32	-32	38
						0.309	0.683	4.24	3.92	0.000	-22	-24	40
						0.402	0.683	4.11	3.82	0.000	-30	-30	38
		0.003	0.009	1091	0.001	0.253	0.683	4.32	3.99	0.000	-36	-32	-8
						0.286	0.683	4.27	3.95	0.000	-38	-30	-14
						0.448	0.683	4.06	3.78	0.000	-38	-30	-12
		0.062	0.074	466	0.016	0.457	0.683	4.05	3.77	0.000	-2	-60	0
						0.650	0.780	3.63	3.59	0.000	26	-66	-12
						0.780	0.792	3.58	3.47	0.000	22	-60	-16
		0.251	0.251	236	0.072	0.702	0.792	3.77	3.54	0.000	32	-6	-32
						0.773	0.792	3.69	3.47	0.000	26	-24	-8
						0.870	0.792	3.56	3.36	0.000	30	-30	-14

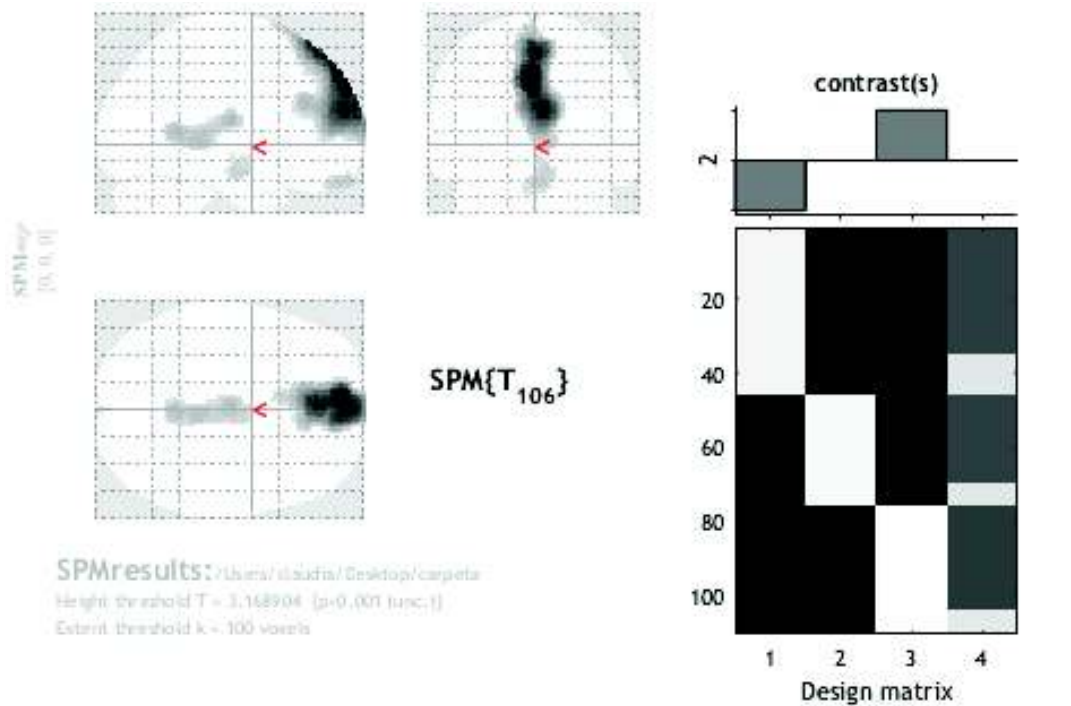


Como se observa en las figuras 1 y 3, el análisis en SPM demostró hipoactividad en la corteza prefrontal en los usuarios activos de ambos países. A una $p < 0.001$ la hipoperfusión en usuarios de Uruguay se limitó a la corteza mesial mientras que en los de Brasil afectó la corteza dorsolateral, mesial y ventral. Las áreas hiperactivas se localizaron en cerebelo y corteza occipital en ambos países y en corteza temporal mesial en los de Brasil (Fig. 3 y 4). Las diferencias principales entre ambos países corresponden a menor actividad prefrontal dorsolateral y mayor actividad temporal mesial en los usuarios de Brasil con respecto a los de Uruguay (Fig. 5 y 6).

Análisis 2. PBC Act (URU + BRA) vs CC Act (URU + BRA) vs CN (URU + BRA)
Cov País.

PBC Act: n = 45; 27.1±5.3 años. CC Act: n = 30; 27.4±5.8 años. CN: n = 36;
24.9±5.4 años. P edad = 0.54

Fig. 7. PBC < CN.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm, mm/mm	
p	c	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	P _{uncorr}	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	Z ₁	P _{uncorr}	mm	mm/mm
0.014	4	0.000	0.000	3638	0.000	0.000	0.004	6.14	5.66	0.000	-4	58 38
		0.004	0.015	5.35	5.02	0.000	-2	40 56				
		0.004	0.015	5.32	5.00	0.000	2	60 20				
		0.503	0.577	3.80	3.67	0.000	0	-14 14				
		0.576	0.658	3.73	3.61	0.000	2	-50 6				
0.486	0.939	0.000	0.000	127	0.006	0.621	0.683	3.68	3.56	0.000	4	-32 4
		0.762	0.806	3.54	3.43	0.000	2	60 -22				
		0.825	0.806	3.46	3.36	0.000	-2	52 -26				
		0.799	0.806	3.49	3.39	0.000	6	-12 -16				
		0.932	0.947	3.28	3.20	0.001	0	-2 -10				
0.953	0.972	3.23	3.14	0.001	0	-14 -10						

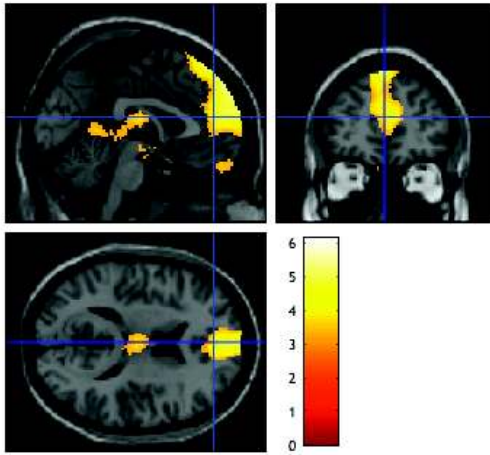
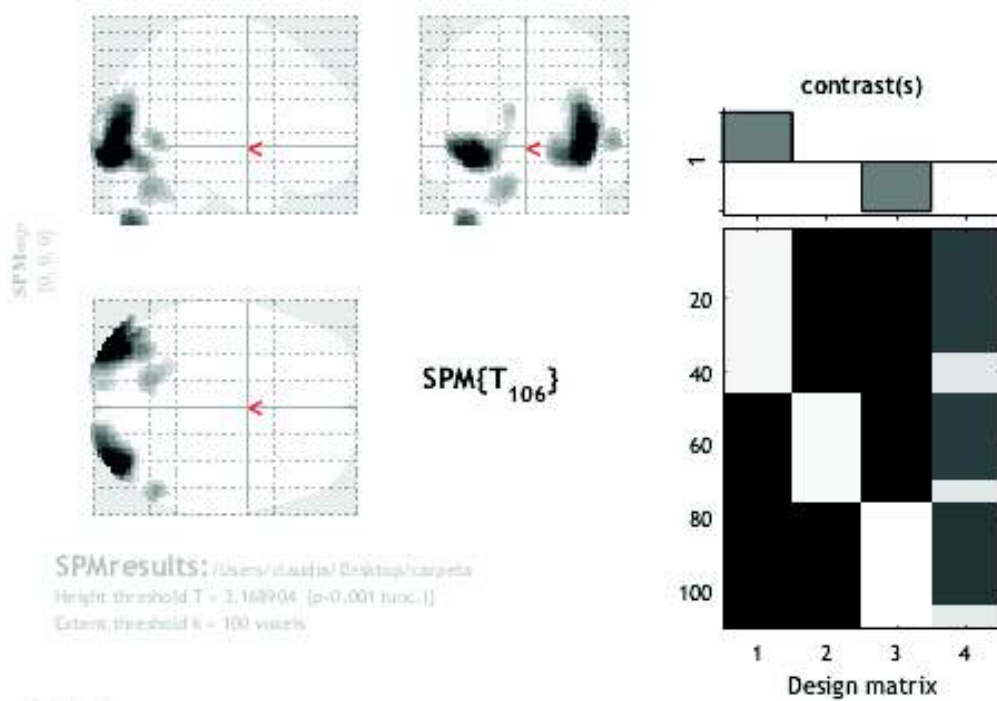


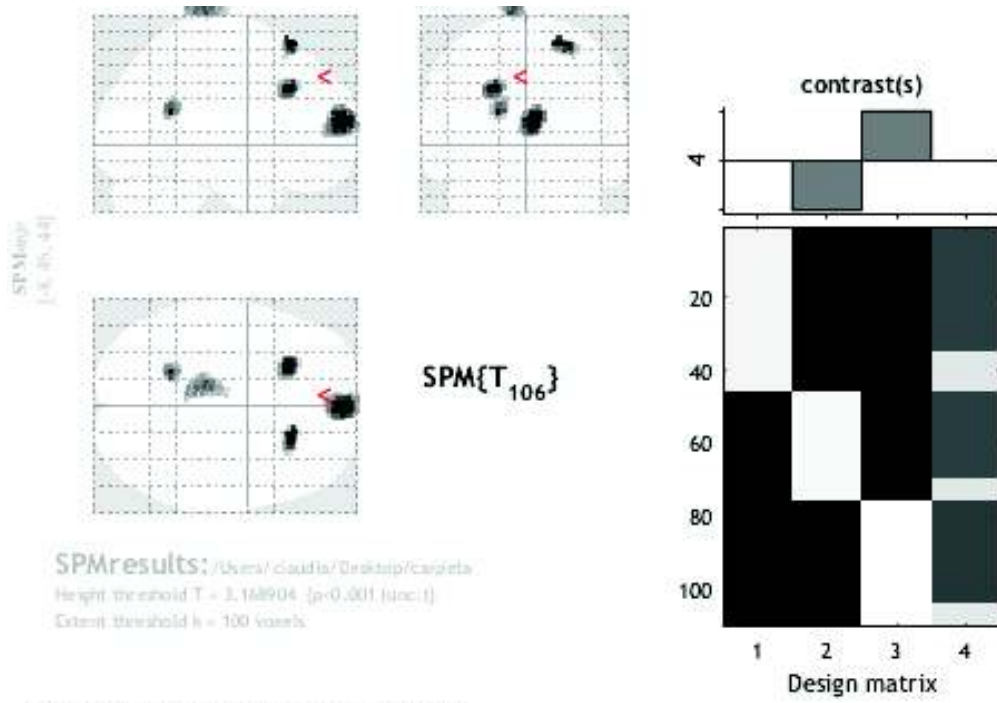
Fig. 8. PBC > CN.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm/mm		
p	c	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_{max} $	p_{uncorr}			
0.002	5	0.000	0.001	1708	0.000	0.014	0.056	5.01	4.74	0.000	-36	-90	-10
						0.041	0.058	4.70	4.46	0.000	-44	-86	-6
						0.066	0.059	3.95	3.81	0.000	-36	-72	+10
		0.000	0.000	2076	0.000	0.021	0.056	4.89	4.63	0.000	34	-92	-4
						0.032	0.056	4.77	4.53	0.000	40	-84	6
						0.077	0.092	4.50	4.30	0.000	36	-82	16
		0.332	0.316	202	0.115	0.211	0.245	4.17	4.00	0.000	-44	-76	-50
						0.336	0.350	3.99	3.84	0.000	-38	-82	-46
		0.467	0.395	143	0.180	0.504	0.493	3.80	3.67	0.000	56	-62	0
						0.797	0.721	3.49	3.39	0.000	56	-66	8
						0.897	0.897	3.35	3.26	0.001	58	-54	-2
		0.110	0.122	399	0.033	0.561	0.518	3.74	3.62	0.000	-14	-66	-28
						0.747	0.709	3.25	3.14	0.000	-18	-58	-30
						0.925	0.697	3.30	3.21	0.001	-20	-70	-38

Fig. 9. CC < CN.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_{max} $	p_{uncorr}	mm	mm	mm
0.002	5	0.409	0.768	166	0.150	0.368	0.783	3.95	3.80	0.000	-22	26	34
		0.085	0.379	448	0.025	0.390	0.783	3.92	3.78	0.000	4	60	16
						0.605	0.783	3.70	3.58	0.000	2	62	8
						0.918	0.967	3.32	3.22	0.001	-4	70	8
		0.579	0.768	105	0.247	0.461	0.783	3.84	3.71	0.000	18	30	62
						0.570	0.783	3.73	3.61	0.000	26	26	62
						0.947	0.967	3.25	3.16	0.001	30	22	54
		0.593	0.768	101	0.256	0.602	0.783	3.70	3.58	0.000	-20	-52	18
		0.462	0.768	145	0.177	0.710	0.783	3.59	3.48	0.000	-12	-28	82
						0.771	0.783	3.53	3.42	0.000	-10	-36	82
				0.974	0.967	3.33	3.30	0.000	-10	-30	84		

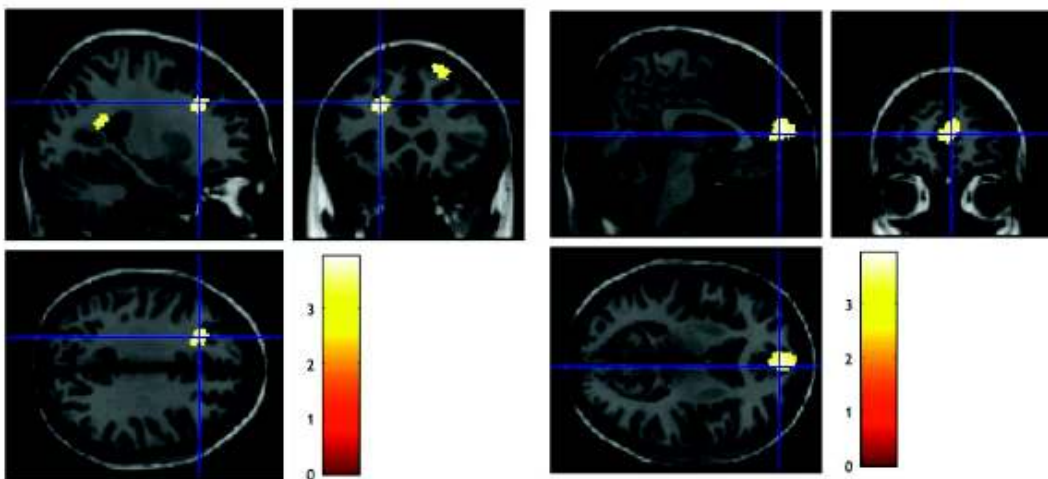


Fig. 10. CC > CN.

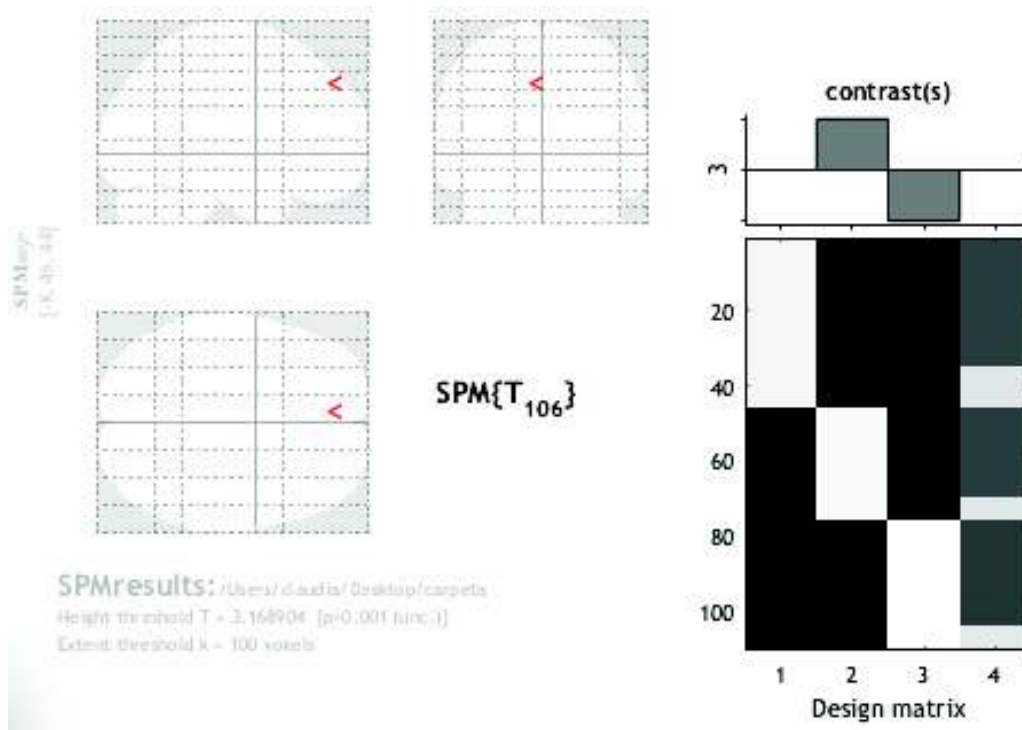
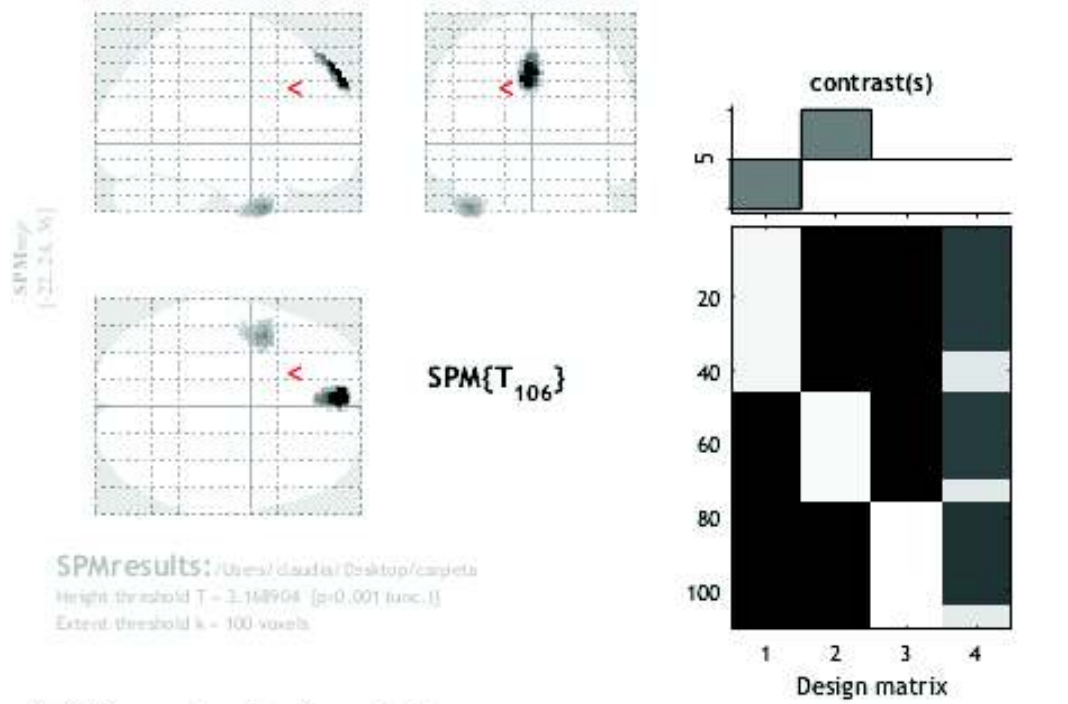


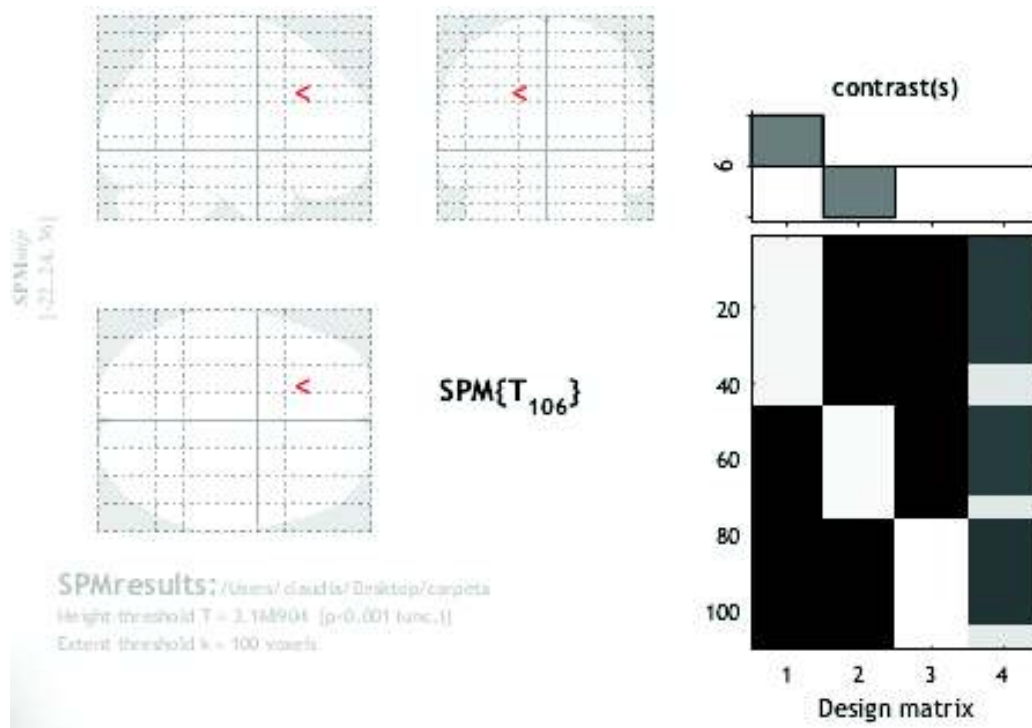
Fig. 11. PBC < CC.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$P_{WE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{WE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_c $	P_{uncorr}			
0.230	2	0.317	0.163	210	0.109	0.019	0.036	4.92	4.66	0.000	-2	56	42
						0.293	0.214	4.04	3.89	0.000	-6	48	50
						0.463	0.356	3.84	3.71	0.000	0	44	54
						0.434	0.256	3.87	3.74	0.000	-42	8	-42
						0.743	0.486	3.56	3.45	0.000	-42	0	-44
		0.858	0.602	3.42	3.32	0.000	-38	12	-38				

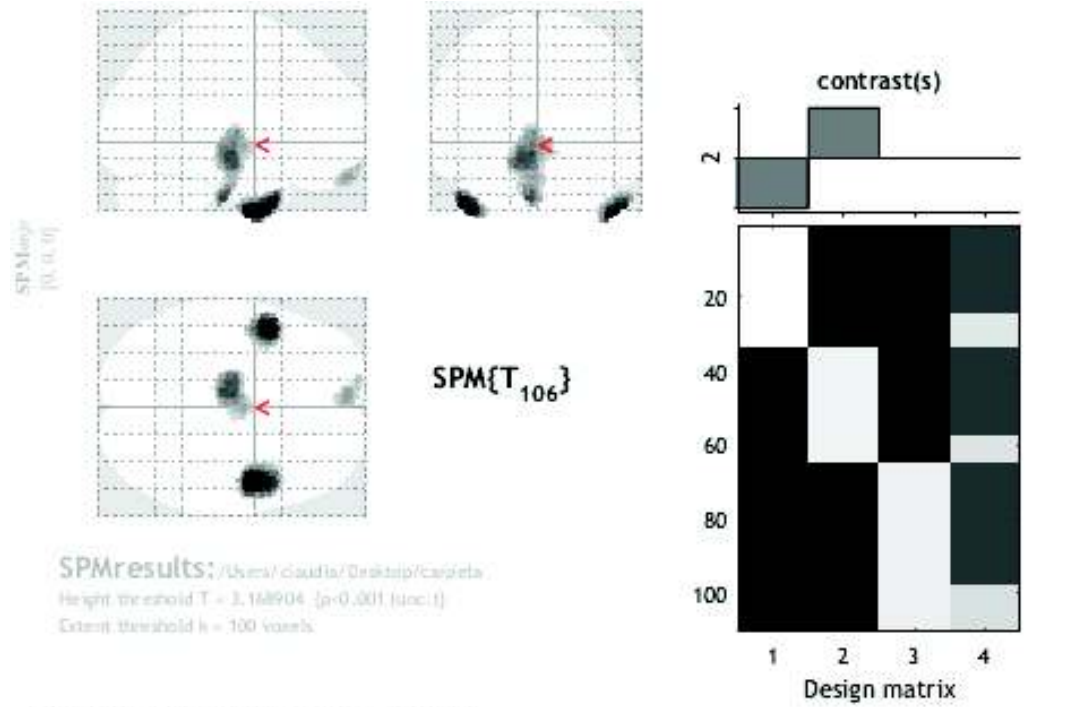
Fig. 12. CC < PBC.



Los usuarios activos de PBC presentaron actividad prefrontal mesial y temporal anterior izquierda significativamente menor que los de CC. La hipoperfusión prefrontal en usuarios de PBC fue predominantemente mesial y ventral mientras que los de CC presentan menor hipoperfusión prefrontal y más compromiso dorsolateral, aunque las alteraciones prefrontales son más acentuadas en los consumidores de PBC. Estos últimos presentan aumento de la actividad occipital y cerebelosa en relación con controles normales.

Análisis 3. PBC Act (URU + BRA) vs PBC Abs (URU + BRA) vs CN (URU + BRA) Cov País.

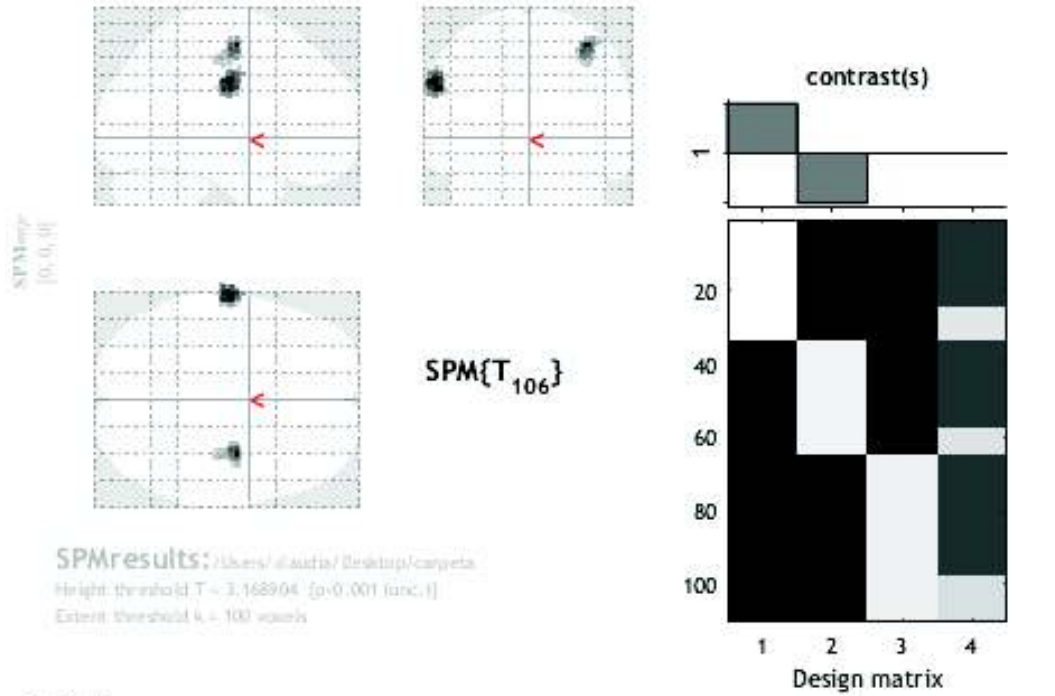
Fig. 13. PBC Abs < CN



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>P_{FWE-cor}</i>	<i>q_{FDR-corr}</i>	<i>k_E</i>	<i>p_{uncorr}</i>	<i>P_{FWE-cor}</i>	<i>q_{FDR-corr}</i>	<i>T</i>	<i> Z₁ </i>	<i>p_{uncorr}</i>	mm mm mm
0.014	4	0.280	0.174	223	0.087	0.044	0.153	4.70	4.47	0.000	-46 10 -40
		0.096	0.080	453	0.027	0.044	0.153	4.70	4.47	0.000	-46 -2 -46
		0.003	0.005	1087	0.001	0.300	0.351	4.06	3.90	0.000	-6 -16 -8
						0.323	0.351	4.03	3.88	0.000	-8 -12 -36
						0.349	0.351	4.00	3.85	0.000	-8 -16 -16
		0.454	0.240	145	0.160	0.656	0.511	3.68	3.56	0.000	-6 58 -24
						0.657	0.748	3.45	3.35	0.000	-14 64 -16

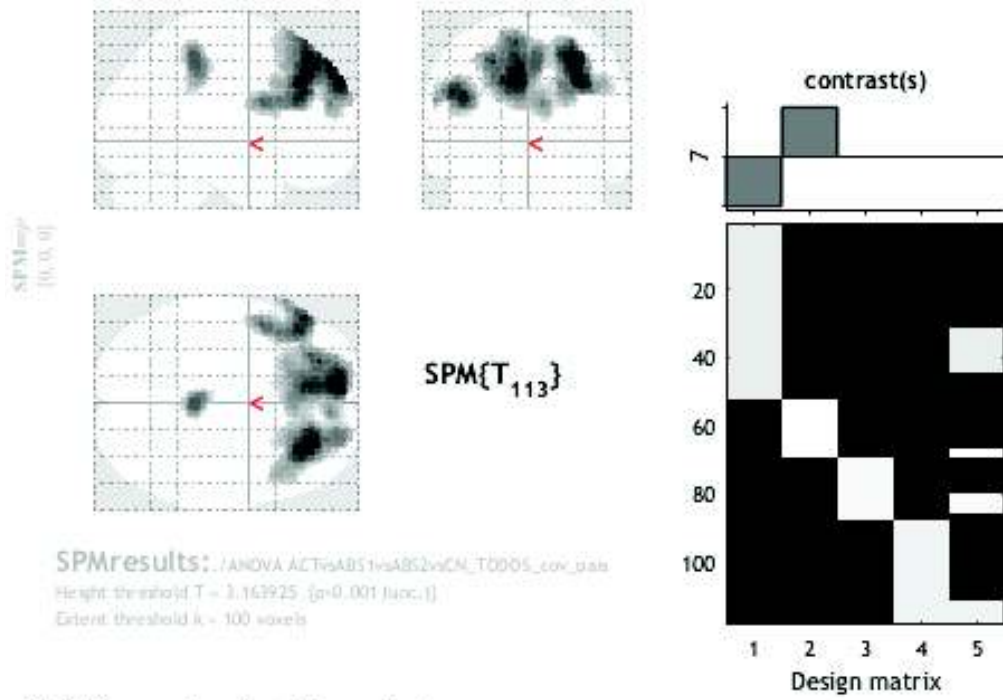
Fig. 14. PBC Abs > CN



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	ϵ	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_c $	P_{uncorr}			
0.229	2	0.309	0.936	207	0.098	0.349	0.883	4.00	3.85	0.000	-64	-12	34
						0.644	0.887	3.69	3.57	0.000	-60	-18	28
		0.498	0.936	130	0.182	0.902	0.988	3.38	3.28	0.001	-70	-20	30
						0.594	0.887	3.74	3.62	0.000	36	-10	56
						0.862	0.920	3.44	3.34	0.000	34	-10	48
0.898	0.988	3.38	3.29	0.001	38	-20	48						

Fig. 15. PBC Abs > PBC Act.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>P</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>P</i> _{uncorr}	<i>P</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	<i> Z_{max} </i>	<i>P</i> _{uncorr}			
0.064	3	0.000	0.000	5854	0.000	0.017	0.249	4.95	4.69	0.000	30	38	52
						0.023	0.249	4.87	4.63	0.000	-8	56	40
						0.056	0.249	4.63	4.40	0.000	34	34	36
		0.003	0.005	1151	0.001	0.076	0.249	4.52	4.32	0.000	-50	36	28
						0.289	0.307	4.06	3.91	0.000	-46	8	22
						0.325	0.307	4.01	3.87	0.000	-42	18	24
		0.043	0.058	554	0.012	0.269	0.307	4.09	3.94	0.000	2	-36	48
						0.898	0.732	3.27	3.29	0.001	-2	-40	30

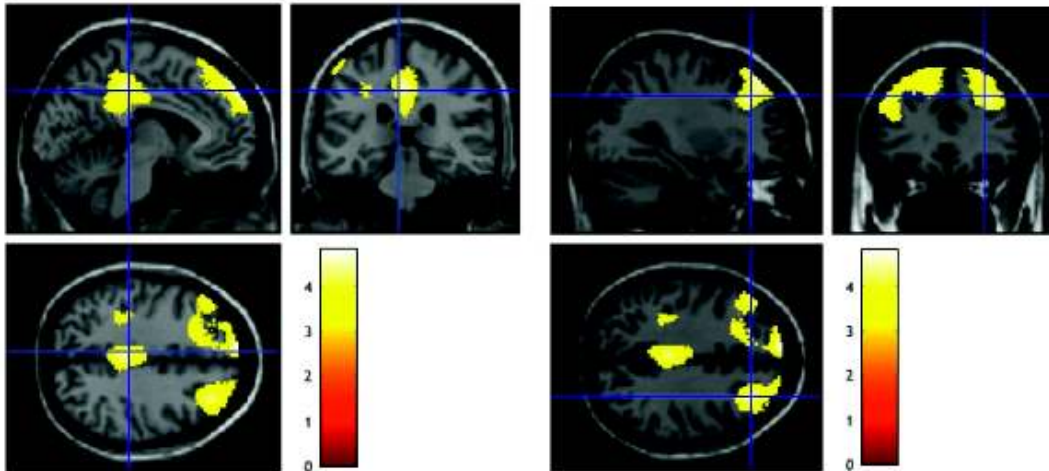
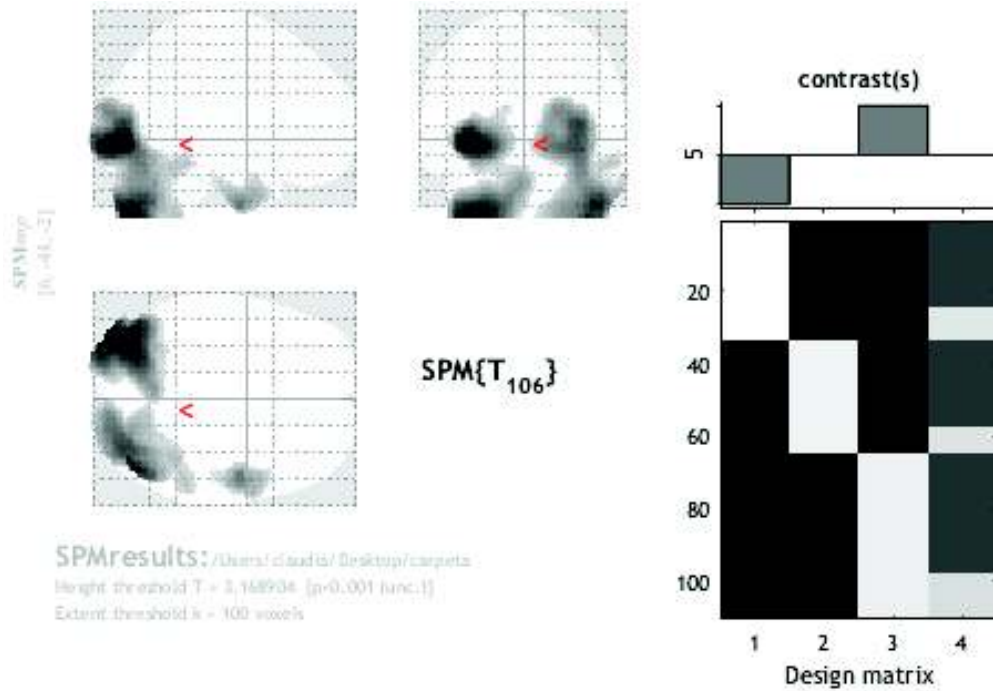
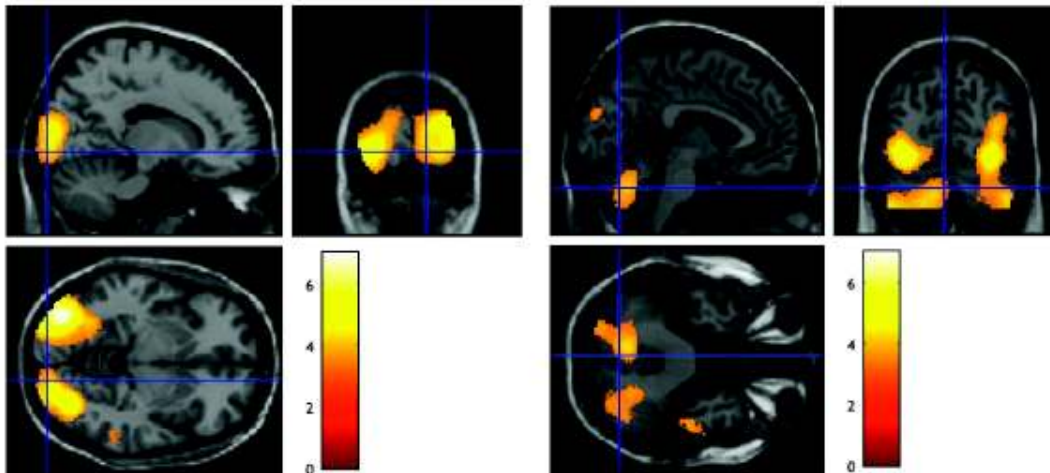


Fig. 16. PBC Abs < PBC Act.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$P_{FW-corr}$	$\Phi_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FW-corr}$	$\Phi_{FDR-corr}$	T	$ Z_c $	P_{uncorr}			
0.084	3	0.000	0.000	5602	0.000	0.000	0.005	6.08	5.62	0.000	-36	-86	-6
						0.003	0.016	5.45	5.11	0.000	-36	-82	-48
						0.004	0.016	5.39	5.05	0.000	-30	-96	-8
		0.000	0.000	6857	0.000	0.007	0.019	5.20	4.90	0.000	46	-76	-44
						0.013	0.029	5.04	4.76	0.000	40	-80	-50
						0.026	0.045	4.86	4.61	0.000	34	-82	8
		0.084	0.069	427	0.023	0.115	0.116	4.40	4.21	0.000	54	-6	-42
						0.432	0.279	3.90	3.76	0.000	62	2	-34
						0.436	0.279	3.90	3.76	0.000	54	6	-38



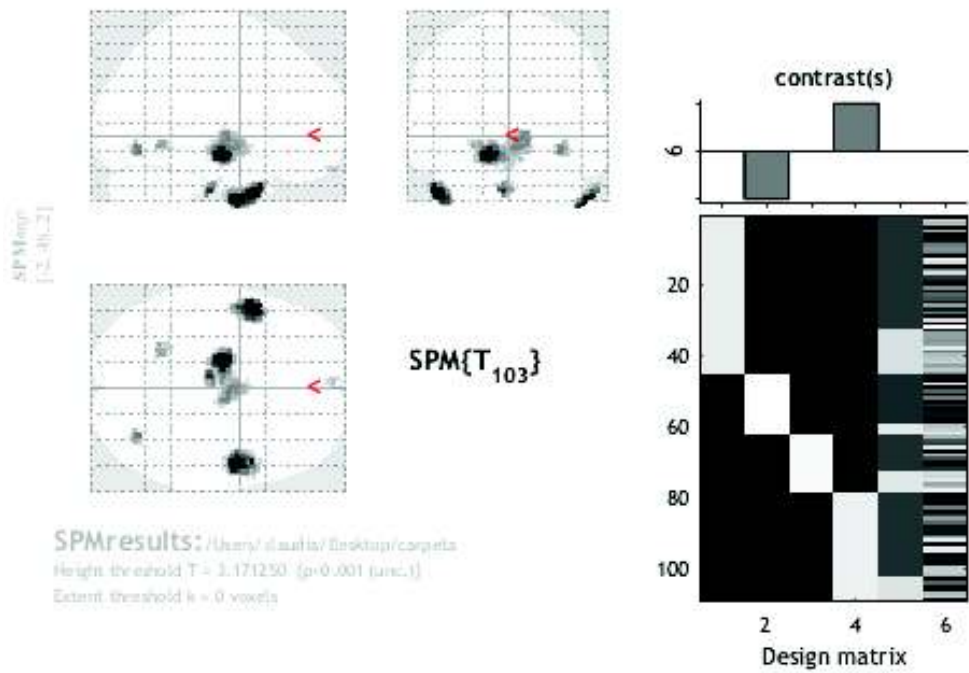
Los sujetos en abstinencia de PBC presentan menor actividad temporal anterior bilateral, mesencefálica y orbitofrontal interna izquierda que los controles normales y áreas de mayor actividad a nivel frontoparietal bilateral.

Con respecto a los usuarios activos la actividad se incrementa significativamente en la corteza prefrontal mesial y dorsolateral bilateral, el precúneo y el cíngulo posterior y disminuye en la corteza occipital y temporal derecha y el cerebelo.

Análisis 4. PBC Act (URU + BRA) vs PBC Abs1 (URU + BRA) vs PBC Abs2 (URU + BRA) vs CN (URU + BRA) Cov Edad País.

PBC Act: n = 45; 26.9±5.3 años. PBC Abs1: n = 18; 23.8±5.7 años; T Abs = 51±16 días. PBC Abs2: n = 16; 27.1±5.8 años; T Abs = 229±166 días. CN: n = 31; 24.9±5.5 años. P edad = 0.39

Fig. 17. PBC Abs1 < CN.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_c $	p_{uncorr}			
0.046	8	0.462	0.422	141	0.158	0.229	0.649	4.18	4.01	0.000	-52	4	-40
						0.232	0.649	4.18	4.00	0.000	-46	10	-40
		0.020	0.041	680	0.005	0.276	0.649	4.11	3.94	0.000	-18	-14	-12
						0.748	0.770	3.60	3.48	0.000	-8	-18	-16
						0.755	0.770	3.59	3.48	0.000	8	-10	-8
		0.379	0.422	172	0.122	0.311	0.649	4.06	3.90	0.000	-54	-4	-42
						0.512	0.676	3.84	3.70	0.000	50	8	-42
						0.569	0.676	3.78	3.65	0.000	46	-4	-45
		0.825	0.626	41	0.445	0.568	0.676	3.78	3.65	0.000	-6	-22	-38
		0.817	0.626	43	0.434	0.738	0.770	3.61	3.49	0.000	32	-70	-12
		0.841	0.626	37	0.470	0.846	0.791	3.48	3.37	0.000	-26	-56	-8
		0.949	0.870	8	0.762	0.923	0.812	3.35	3.26	0.001	-2	62	-24
		0.974	0.934	1	0.934	0.978	0.974	3.18	3.10	0.001	-4	-12	4

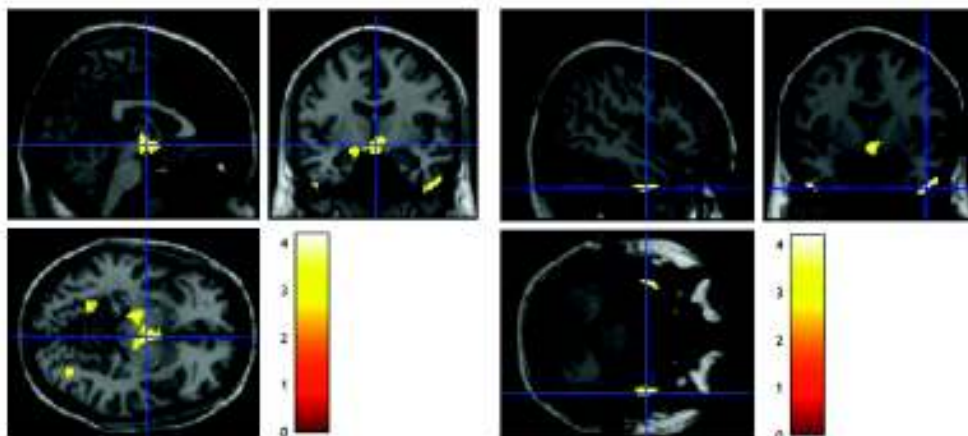
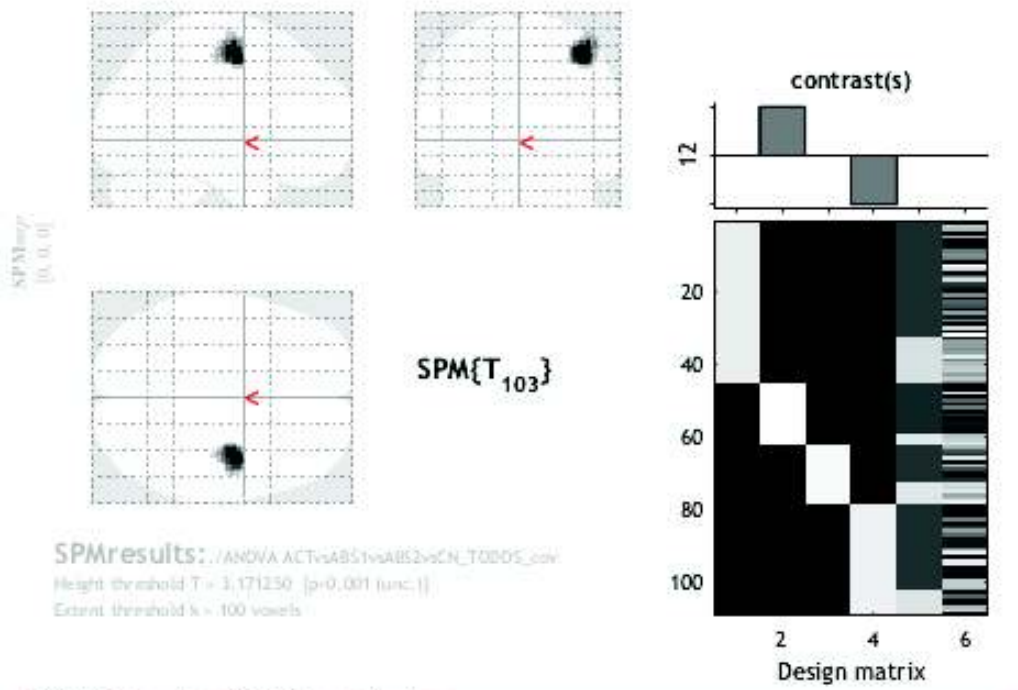


Fig. 18. PBC Abs1 > CN



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm	
p	ϵ					$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	$ Z_{max} $	p_{uncorr}	mm	mm
		0.104	0.251	381	0.028	0.180	0.495	4.27	4.08	0.000	38	-8 52
						0.451	0.509	3.90	3.76	0.000	44	-8 60
						0.713	0.715	3.63	3.52	0.000	42	-16 56

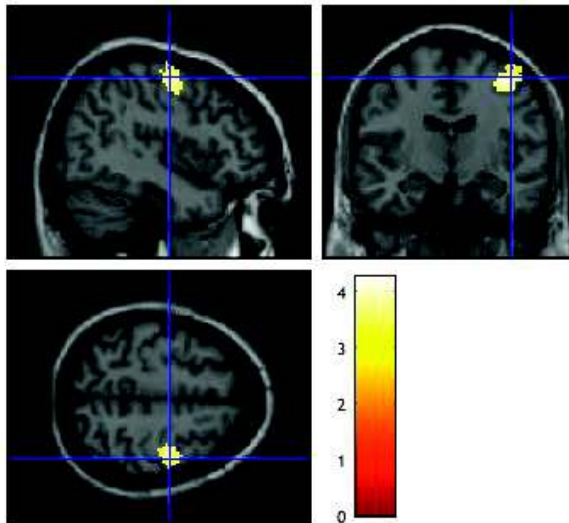
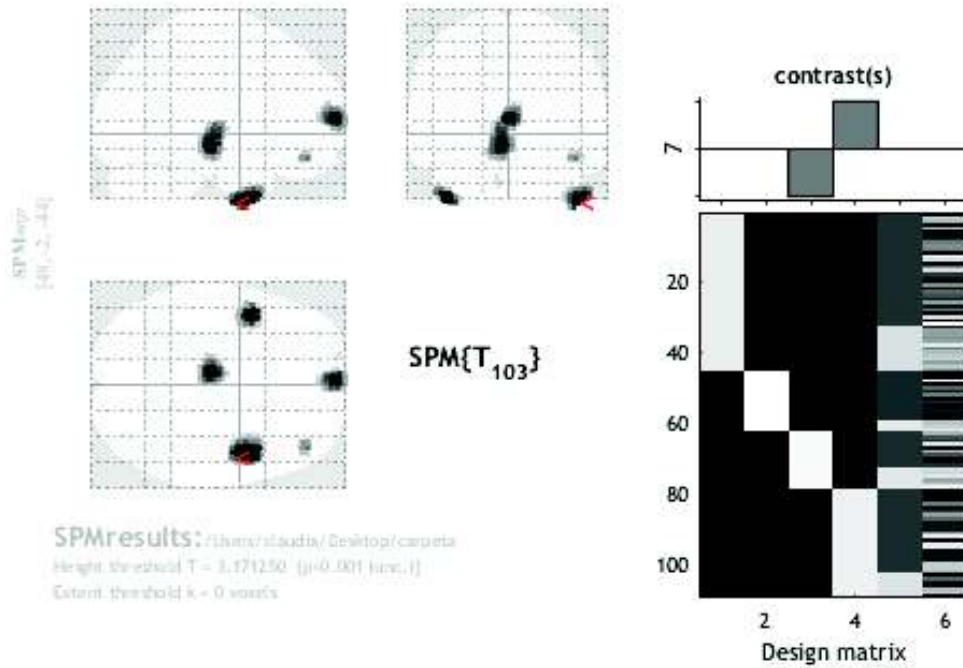


Fig. 19. PBC Abs2 < CN.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{FW-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FW-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_{max} $	p_{uncorr}			
0.046	8	0.151	0.115	318	0.042	0.222	0.264	4.19	4.02	0.000	48	4	-44
		0.523	0.378	121	0.189	0.258	0.264	4.13	3.97	0.000	-44	6	-44
		0.051	0.107	505	0.013	0.300	0.264	4.08	3.92	0.000	-6	-20	-10
						0.470	0.270	3.88	3.74	0.000	-6	-16	-2
		0.155	0.115	314	0.043	0.326	0.264	4.04	3.88	0.000	-2	62	10
		0.813	0.685	44	0.428	0.719	0.432	3.63	3.51	0.000	44	44	-18
		0.963	0.934	4	0.842	0.971	0.985	3.21	3.13	0.001	-10	-24	-34
		0.967	0.934	3	0.868	0.972	0.985	3.21	3.13	0.001	-18	66	-14
		0.974	0.934	1	0.934	0.975	0.985	3.20	3.12	0.001	-10	-18	-30

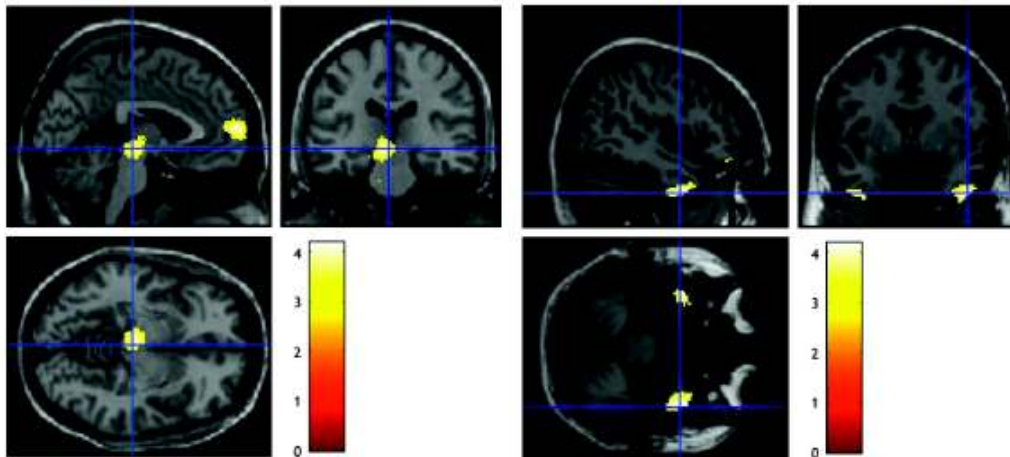


Fig. 20. PBC Abs2 > CN.

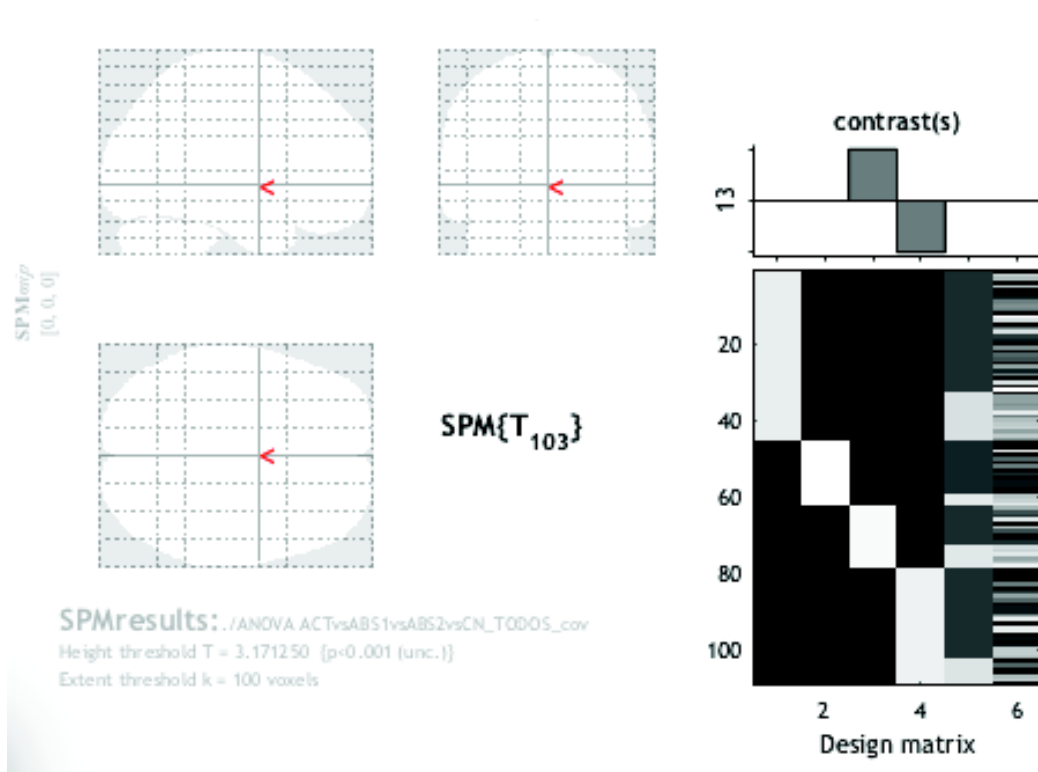
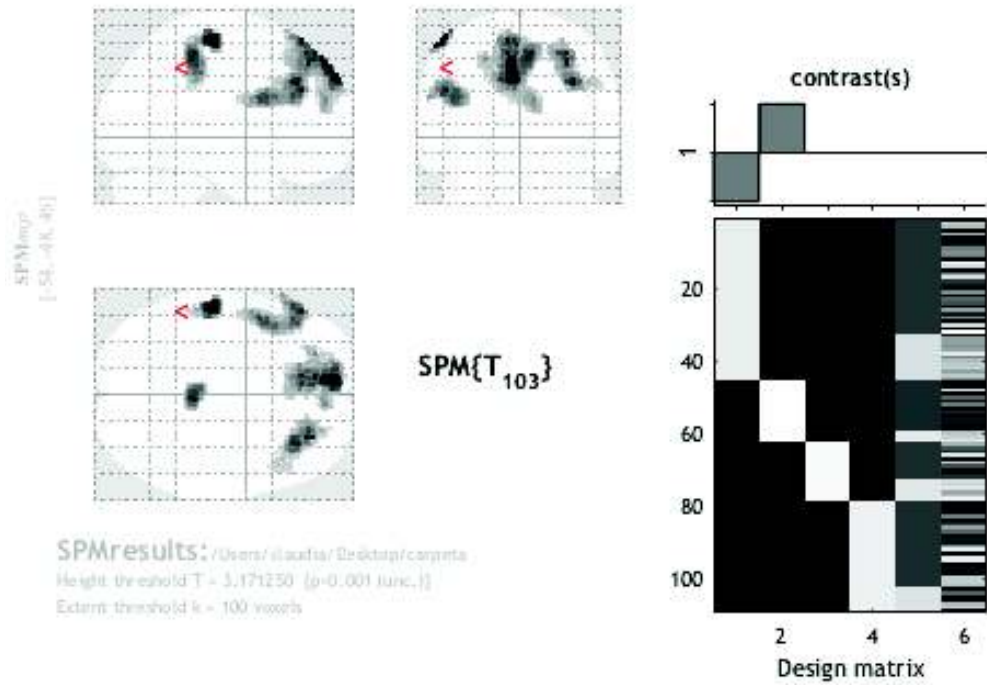


Fig. 21. PBC Act < Abs1.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>F</i>	<i> Z_{max} </i>	<i>p</i> _{uncorr}	mm	mm	mm
0.002	5	0.001	0.004	1252	0.000	0.112	0.636	4.43	4.23	0.000	-8	56	40
						0.255	0.636	4.14	3.97	0.000	-8	48	48
		0.567	0.470	108	0.213	0.385	0.636	3.97	3.82	0.000	-10	36	60
						0.125	0.636	4.39	4.19	0.000	-54	-22	60
		0.030	0.029	601	0.008	0.929	0.852	3.34	3.25	0.001	-50	-36	62
						0.269	0.636	4.12	3.95	0.000	30	38	52
		0.021	0.029	671	0.005	0.386	0.636	3.97	3.82	0.000	34	32	32
						0.714	0.733	3.63	3.52	0.000	32	36	44
		0.076	0.055	434	0.020	0.315	0.636	4.06	3.90	0.000	-50	36	28
						0.463	0.636	3.69	3.75	0.000	-44	12	24
					0.658	0.701	3.69	3.57	0.000	-54	28	30	
					0.350	0.636	4.01	3.86	0.000	6	-36	52	
					0.553	0.636	3.80	3.66	0.000	-2	-32	40	

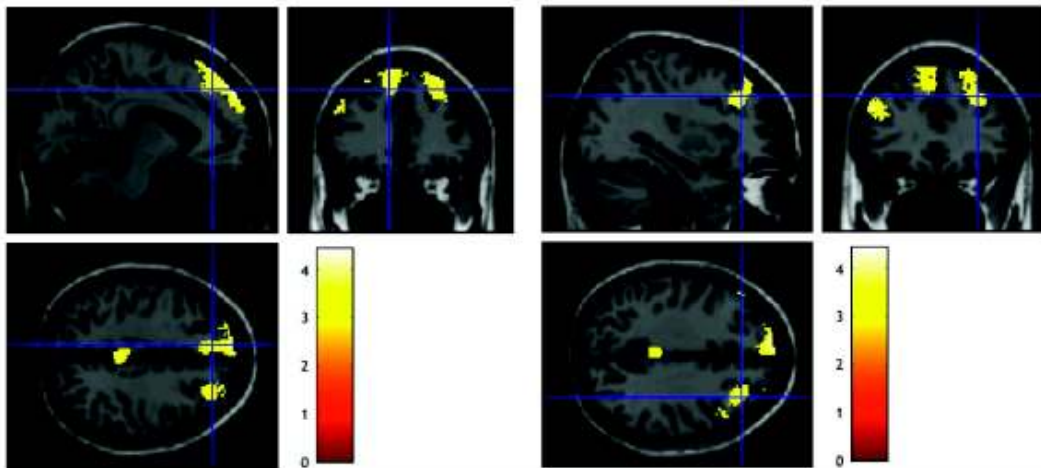
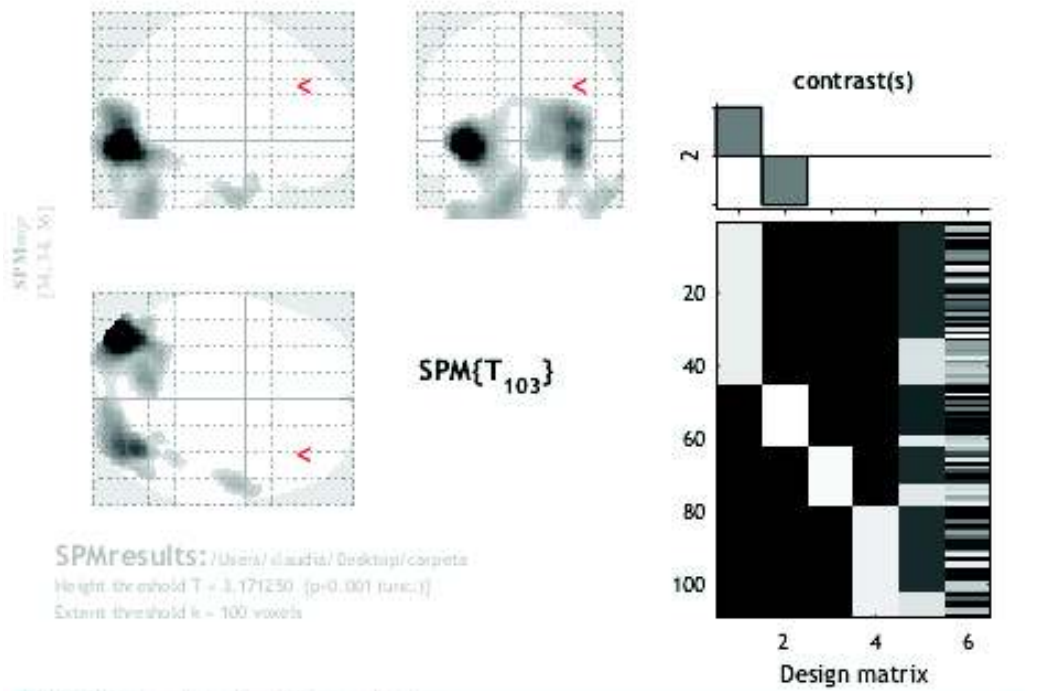
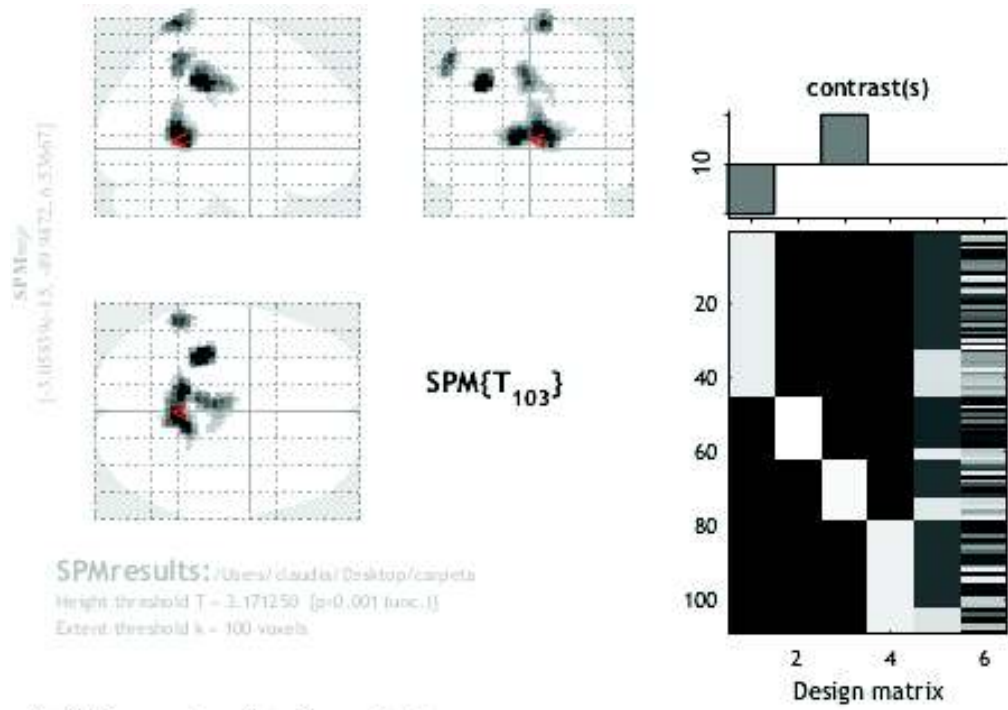


Fig. 22. PBC Act > Abs1.



set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_{max} $	P_{uncorr}			
0.229	2	0.000	0.000	10024	0.000	0.000	0.001	6.53	5.96	0.000	-38	-86	-6
						0.011	0.094	5.11	4.82	0.000	34	+76	-6
						0.018	0.094	4.97	4.69	0.000	52	-82	10
		0.190	0.242	281	0.054	0.384	0.425	3.97	3.82	0.000	58	-6	-38
						0.546	0.584	3.80	3.67	0.000	54	-14	-34
						0.703	0.636	3.64	3.53	0.000	62	2	-34

Fig. 23. PBC Act < Abs2.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncor}	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	<i>(Z₁)</i>	<i>p</i> _{uncor}			
0.002	5	0.221	0.446	257	0.064	0.265	0.895	4.12	3.96	0.000	-32	-32	40
		0.005	0.029	950	0.001	0.371	0.895	3.99	3.84	0.000	14	-42	6
						0.404	0.895	3.95	3.80	0.000	4	-50	10
						0.420	0.895	3.93	3.79	0.000	-8	-46	4
		0.313	0.504	202	0.096	0.557	0.895	3.79	3.66	0.000	8	-50	78
						0.842	0.967	3.48	3.38	0.000	8	-58	74
						0.902	0.967	3.39	3.30	0.000	8	-40	84
		0.423	0.589	155	0.140	0.632	0.895	3.72	3.59	0.000	-54	-50	56
						0.743	0.895	3.60	3.49	0.000	-56	-46	46
						0.924	0.967	3.35	3.26	0.001	-56	-38	56
		0.073	0.203	441	0.019	0.636	0.895	3.71	3.59	0.000	-2	-24	40
						0.653	0.895	3.70	3.57	0.000	-6	-36	46
						0.819	0.967	3.51	3.41	0.000	-8	-28	46

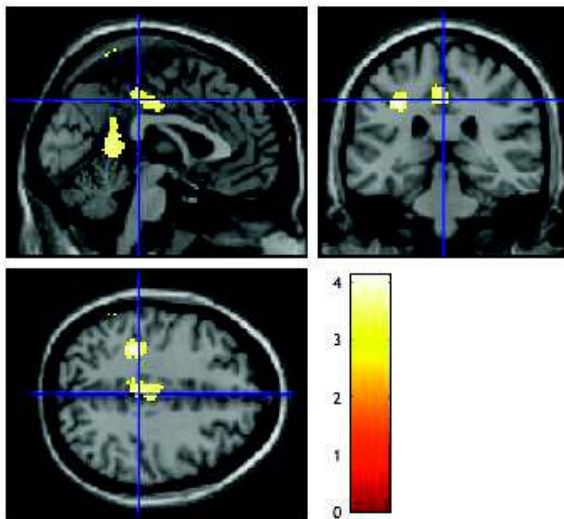
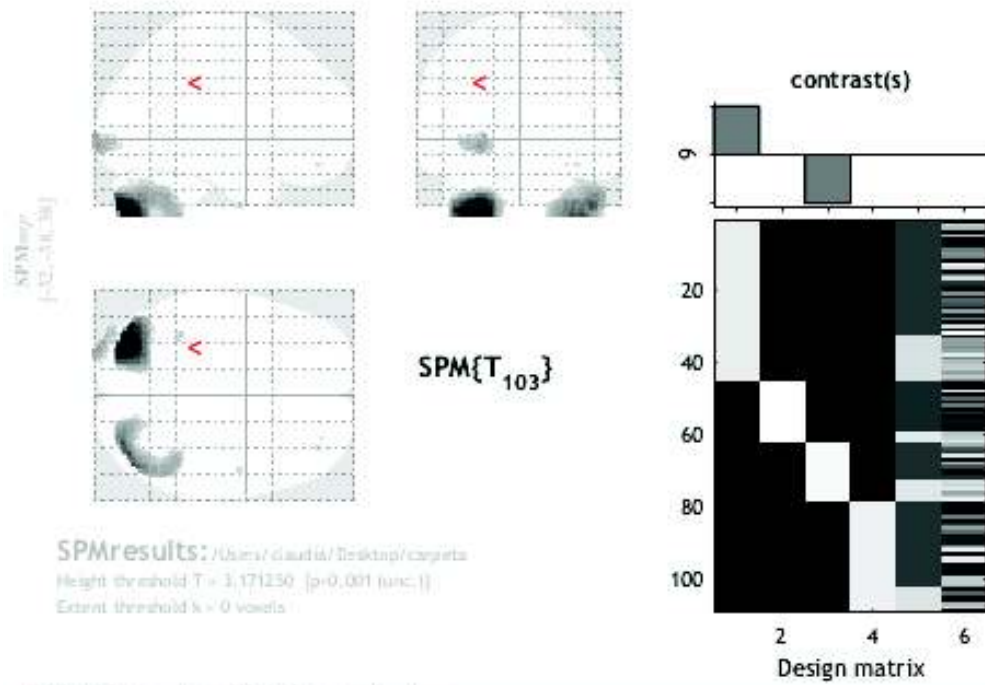


Fig. 24. PBC Act > Abs2.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	ϵ	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_{max} $	p_{uncorr}			
0.102	T	0.004	0.003	1034	0.001	0.005	0.040	5.30	4.97	0.000	-30	-84	-48
		0.002	0.003	1175	0.001	0.141	0.280	4.35	4.16	0.000	40	-80	-50
						0.160	0.280	4.31	4.12	0.000	32	-84	-50
						0.161	0.280	4.30	4.12	0.000	46	-76	-44
		0.459	0.366	142	0.157	0.528	0.501	3.82	3.69	0.000	-28	-100	-6
						0.770	0.535	3.56	3.45	0.000	-56	-94	-4
						0.973	0.938	3.21	3.12	0.001	-36	-86	-6
		0.946	0.934	9	0.745	0.912	0.742	3.37	3.28	0.001	-36	-44	-50
		0.974	0.934	1	0.934	0.949	0.825	3.29	3.20	0.001	50	-6	-44
		0.974	0.934	1	0.934	0.957	0.851	3.27	3.18	0.001	36	46	-18
0.974	0.934	1	0.934	0.977	0.964	3.19	3.11	0.001	30	48	-18		

Fig. 25. PBC Abs1 < Abs2.

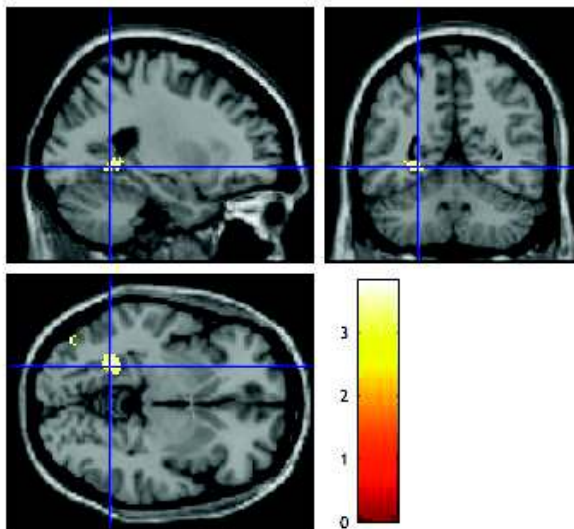
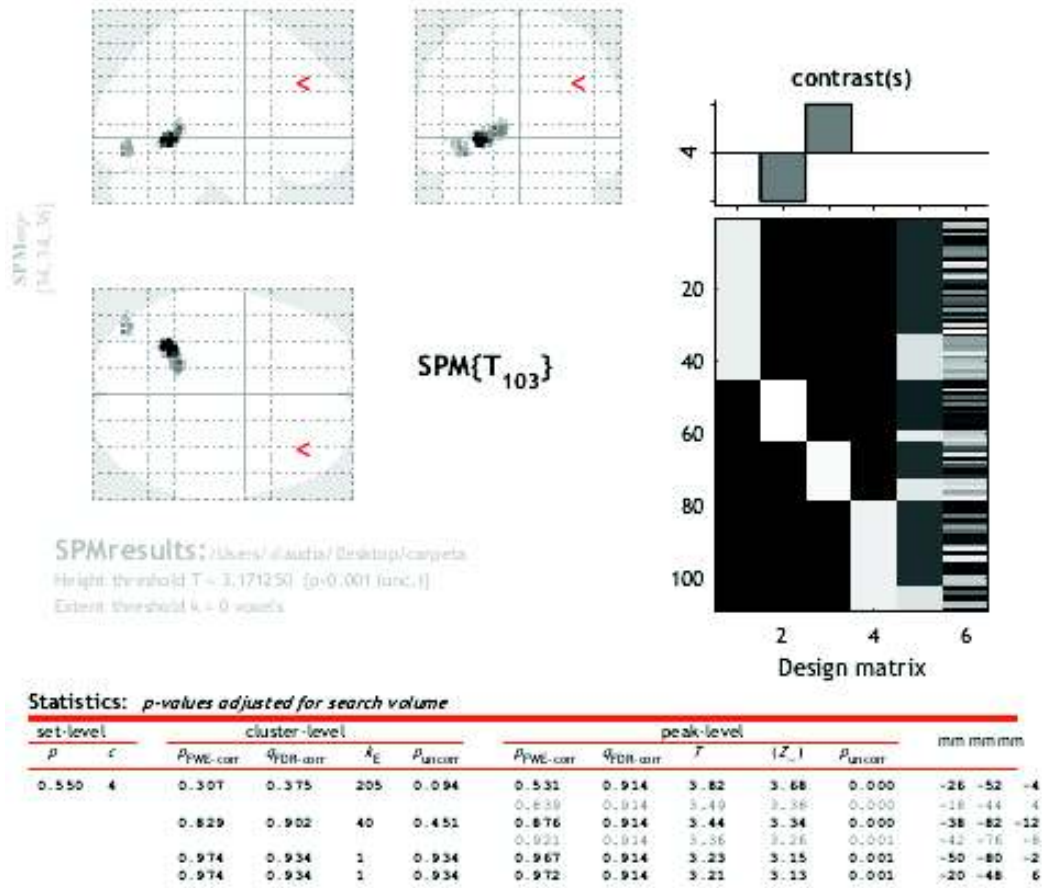
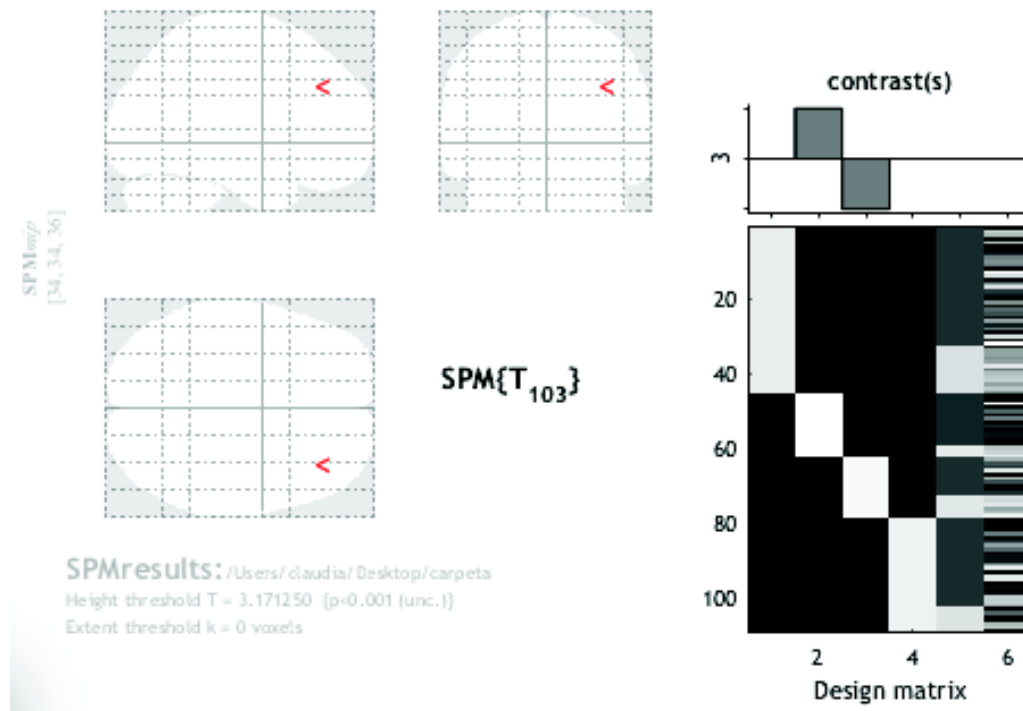


Fig. 26. PBC Abs1 > Abs2.



En un análisis más complejo controlado por edad y país se buscó detectar diferencias entre sujetos en consumidores de PBC en abstinencia precoz y tardía con respecto a usuarios activos y controles normales. El grupo de sujetos en abstinencia se dividió en dos con tiempos medios de abstinencia de 51 días y 229 días respectivamente, lo cual implicó trabajar con dos muestras con número reducido, con la mitad de sujetos que los controles normales y la tercera parte que los usuarios activos.

En ambos grupos de abstinencia se detectaron áreas de hipoactividad similares a las observadas en el grupo total en el análisis previo (corteza temporal anterior bilateral, mesencéfalo y corteza prefrontal mesial anterior, ésta última más clara en el segundo grupo). En el primer grupo existió aumento de la actividad frontal dorsal derecha que desapareció en el segundo.

Con respecto a usuarios activos el primer grupo presenta mayor actividad prefrontal dorsolateral y mesial bilateral (área que se encuentra hipoactiva durante el consumo), parietal izquierda y en cíngulo posterior, mientras que en el segundo grupo hay mayor actividad en corteza posterior. La actividad se

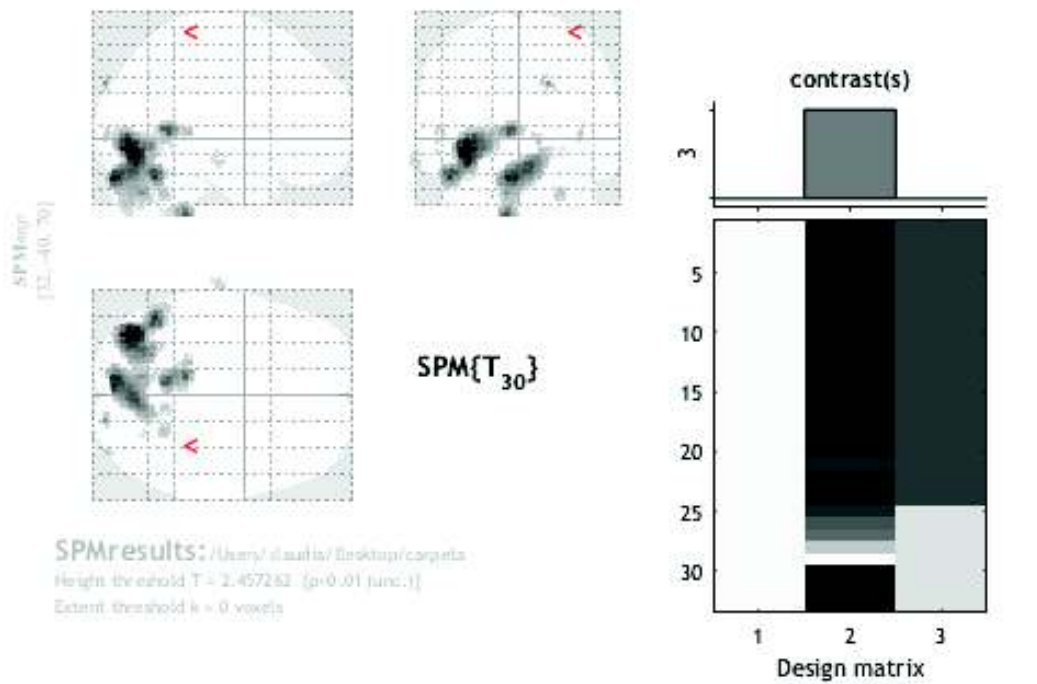
reduce en la corteza occipital y el cerebelo en el primer grupo (áreas que se encuentran hiperactivas en el consumo) así como en la corteza temporal derecha, lo cual se atenúa en el segundo grupo.

La comparación directa entre los dos grupos de abstinencia muestra escasos resultados (menor actividad occipital izquierda en el primero), probablemente por su número reducido.

Análisis 5. Corr PBC Abs (URU + BRA) vs T Abs Cov País.

PBC Abs: n = 33.

Fig. 27. Correlación positiva.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	k	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	k _E	p _{uncorr}	P _{FWE-corr}	q _{FDR-corr}	T	Z ₁	p _{uncorr}			
0.511	22	0.130	0.070	1279	0.006	0.863	0.996	3.90	3.48	0.000	-36	-74	-12
						0.989	0.996	3.47	3.16	0.001	-56	-82	-8
		0.997	0.996	3.32	3.04	0.001	-48	-60	-26				
		0.124	0.070	1298	0.006	0.995	0.996	3.39	3.09	0.001	-8	-86	-26
		0.999	0.996	3.25	2.99	0.001	6	-74	-20				
1.000	0.996	3.17	2.92	0.002	0	-78	-24						
0.998	0.958	165	0.275	0.999	0.996	3.20	2.95	0.002	-8	-52	2		
1.000	0.958	102	0.392	0.999	0.996	3.20	2.94	0.002	-10	-40	-50		
						1.000	0.996	3.26	2.94	0.002	-4	-40	-24

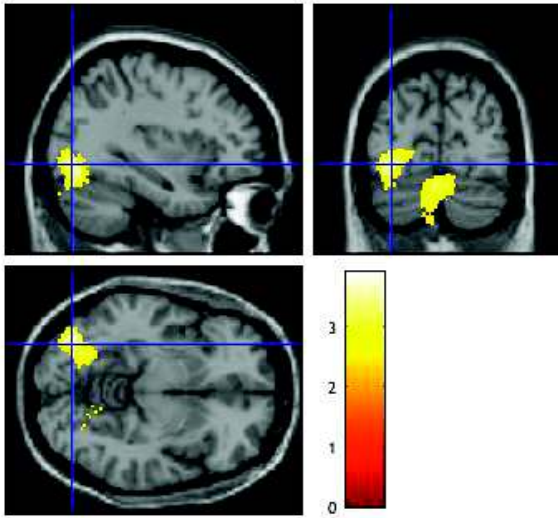
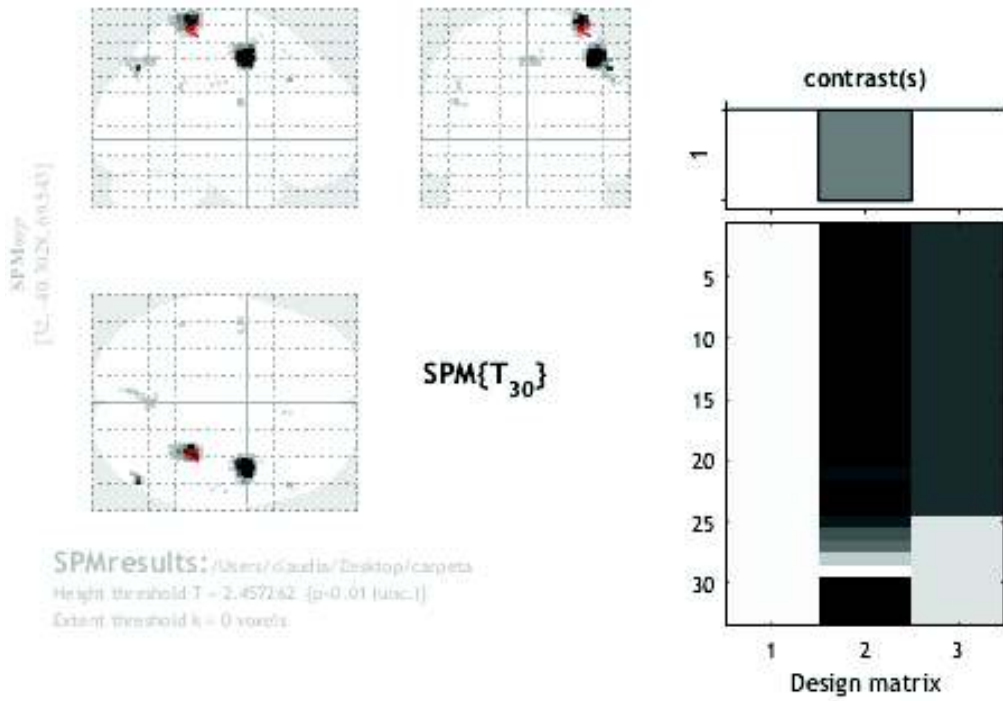
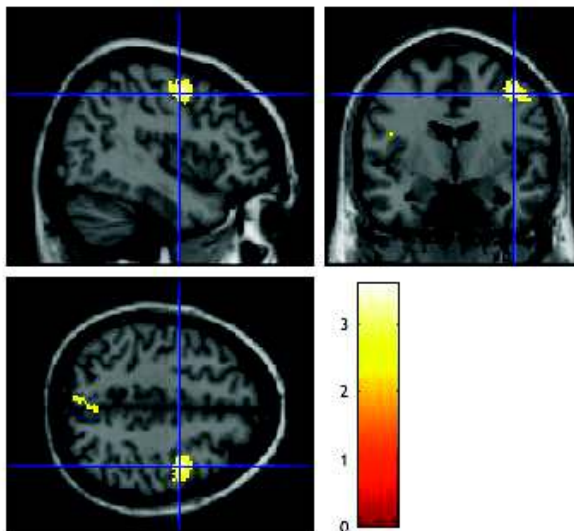


Fig. 28. Correlación negativa.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncor}	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>q</i> _{FDR-cor}	<i>T</i>	<i> Z₁ </i>	<i>p</i> _{uncor}			
0.820	18	0.962	0.958	294	0.150	0.974	0.994	3.59	3.25	0.001	42	-4	50
		0.995	0.958	193	0.239	1.000	0.994	2.84	2.65	0.004	52	-4	48
						0.998	0.994	3.28	3.01	0.001	32	-36	72



En los sujetos en abstinencia de PBC la actividad aumenta en la corteza occipital y el cerebelo y se reduce en la corteza frontal dorsal derecha a medida que el tiempo de abstinencia aumenta.

Análisis 6. Corr PBC Abs (URU + BRA) vs CCQ Cov País.

PBC Abs: n = 34.

Fig. 29. Correlación positiva.

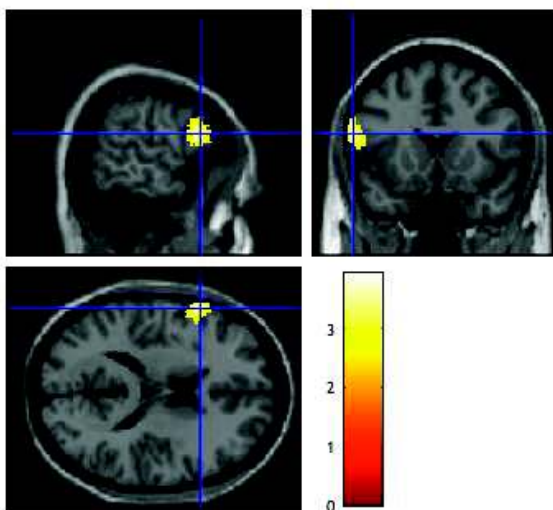
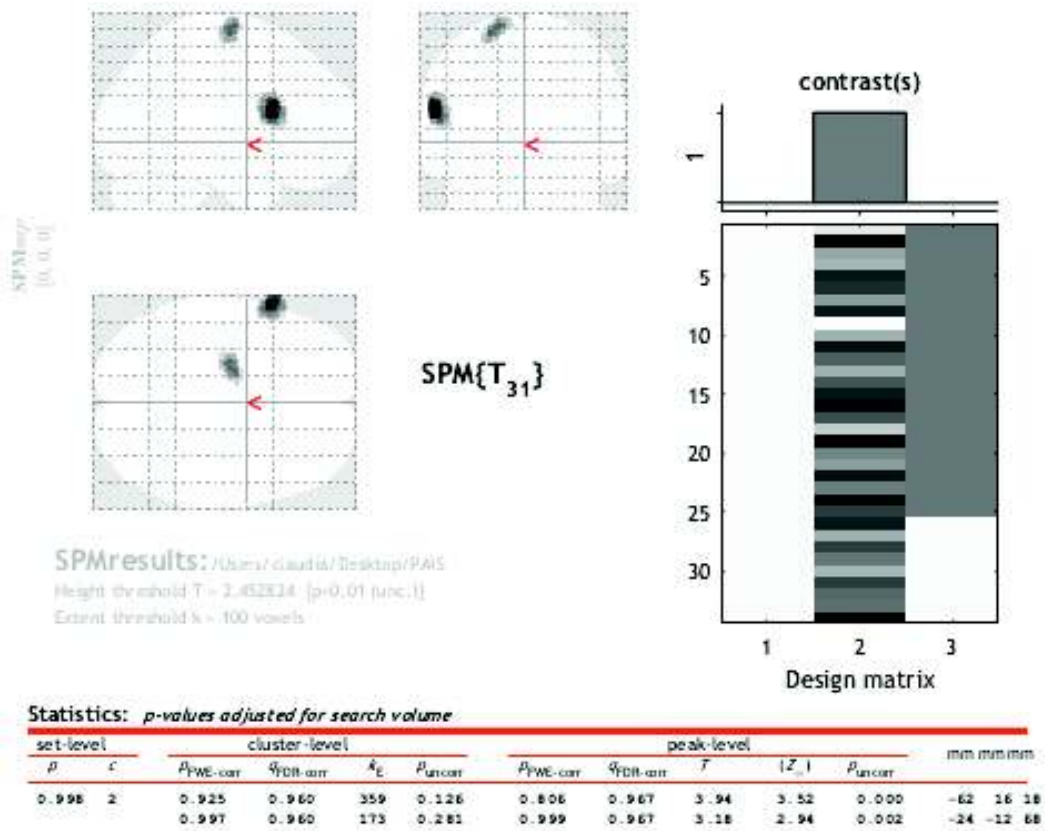
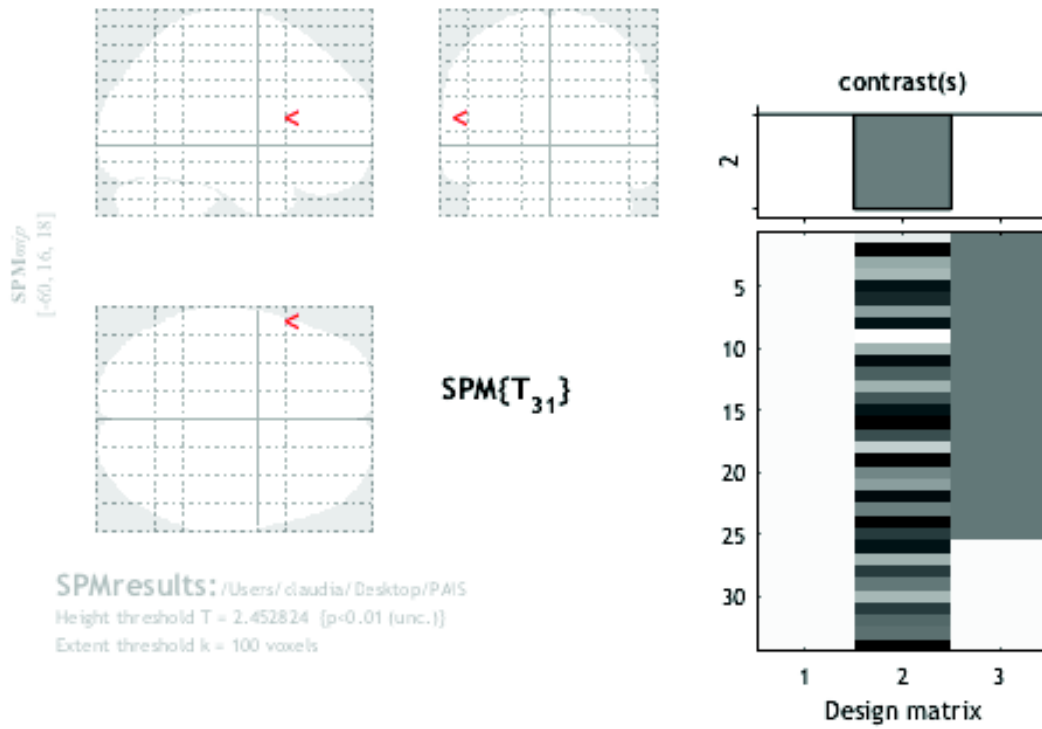


Fig. 30. Correlación negativa.



En los sujetos en abstinencia de PBC existe tendencia al aumento de actividad con el *craving* ($p < 0.01$) en la corteza frontal inferolateral izquierda y frontoparietal superior homolateral. No se detectaron regiones que disminuyan su actividad con el *craving*.

Análisis 7. Corr PBC Act (URU + BRA) vs EAM Cov País.

PBC Act: n = 32.

Fig. 31. Correlación positiva.

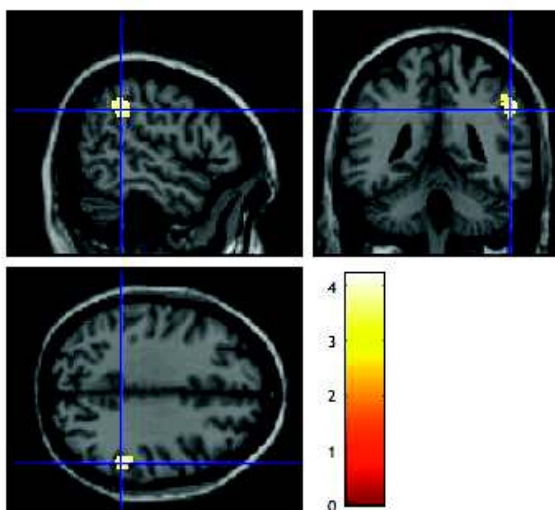
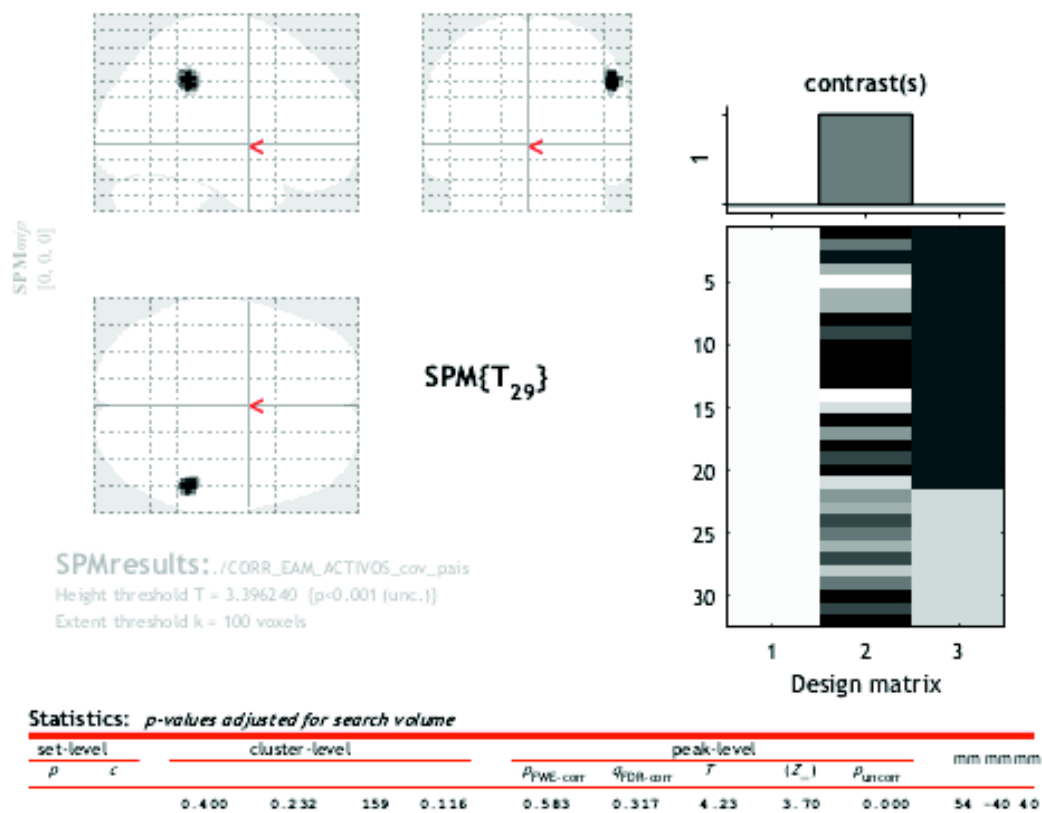
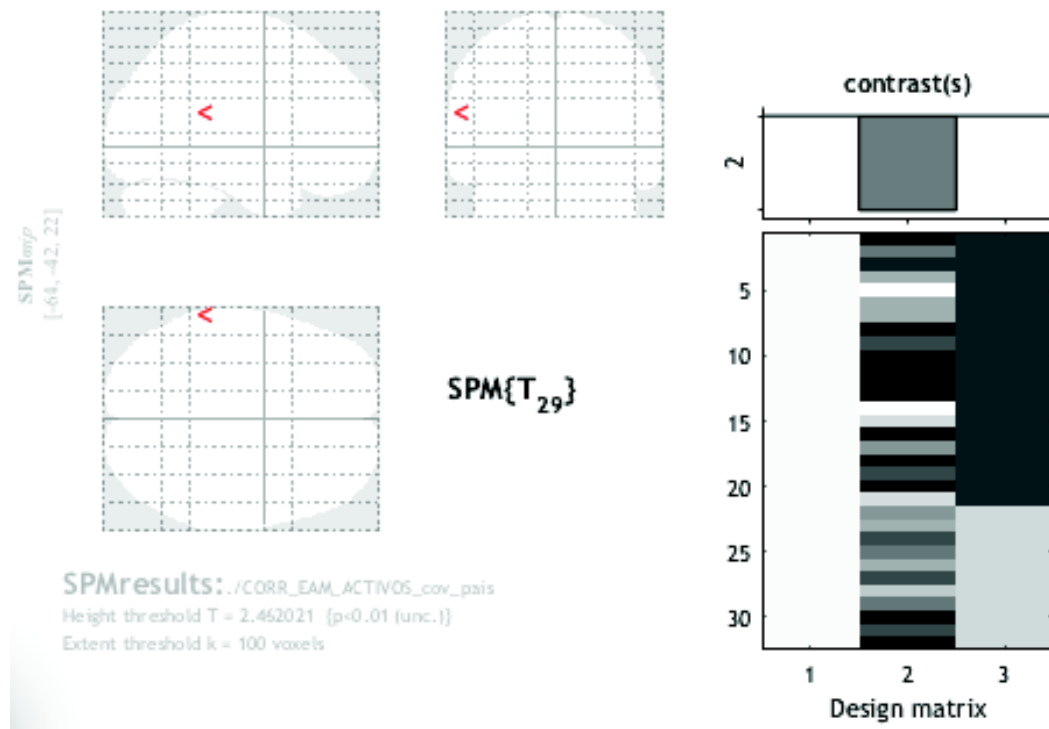


Fig. 32. Correlación negativa.

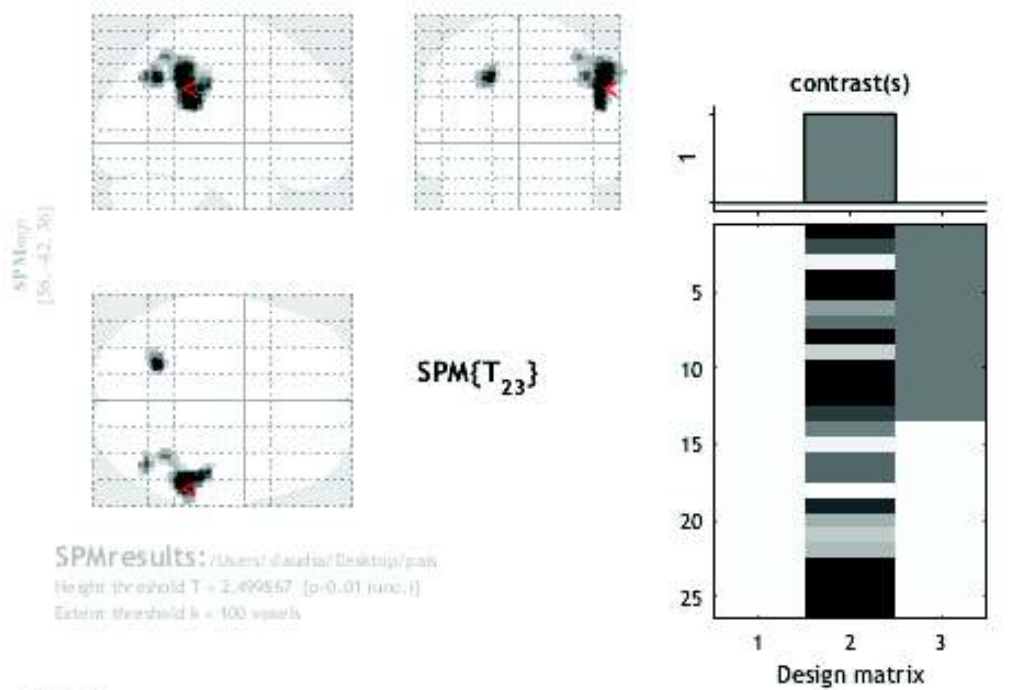


En la correlación con la EAM solo se detectó una tendencia ($p < 0.01$) al aumento de la actividad parietal derecha en usuarios activos de PBC a mayor medida de agresión en un cluster que no alcanzó significación estadística.

Análisis 8. Corr PBC Act (URU + BRA) vs RPQ Cov País.

PBC Abs: n = 26.

Fig. 33. Correlación positiva.



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>P</i>	<i>k</i>	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>P</i> _{FDR-cor}	<i>k</i> _c	<i>P</i> _{uncor}	<i>P</i> _{FWE-cor}	<i>P</i> _{FDR-cor}	<i>T</i>	<i> Z_c </i>	<i>P</i> _{uncor}			
0.998	2	0.218	0.185	1151	0.012	0.839	0.542	4.07	3.49	0.000	54	-40	40
						0.857	0.540	4.03	3.47	0.000	52	-34	32
						0.934	0.540	3.84	3.34	0.000	54	-42	32
		0.995	0.961	191	0.265	0.940	0.542	3.82	3.33	0.000	-20	-60	42

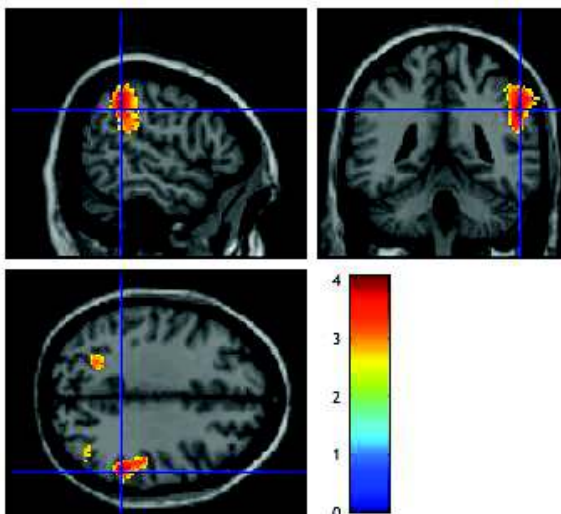
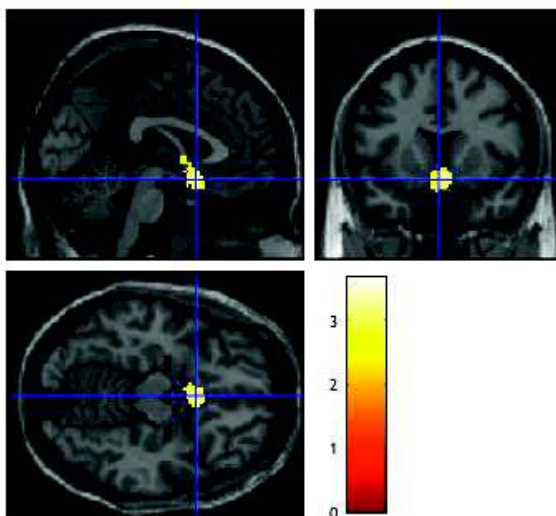
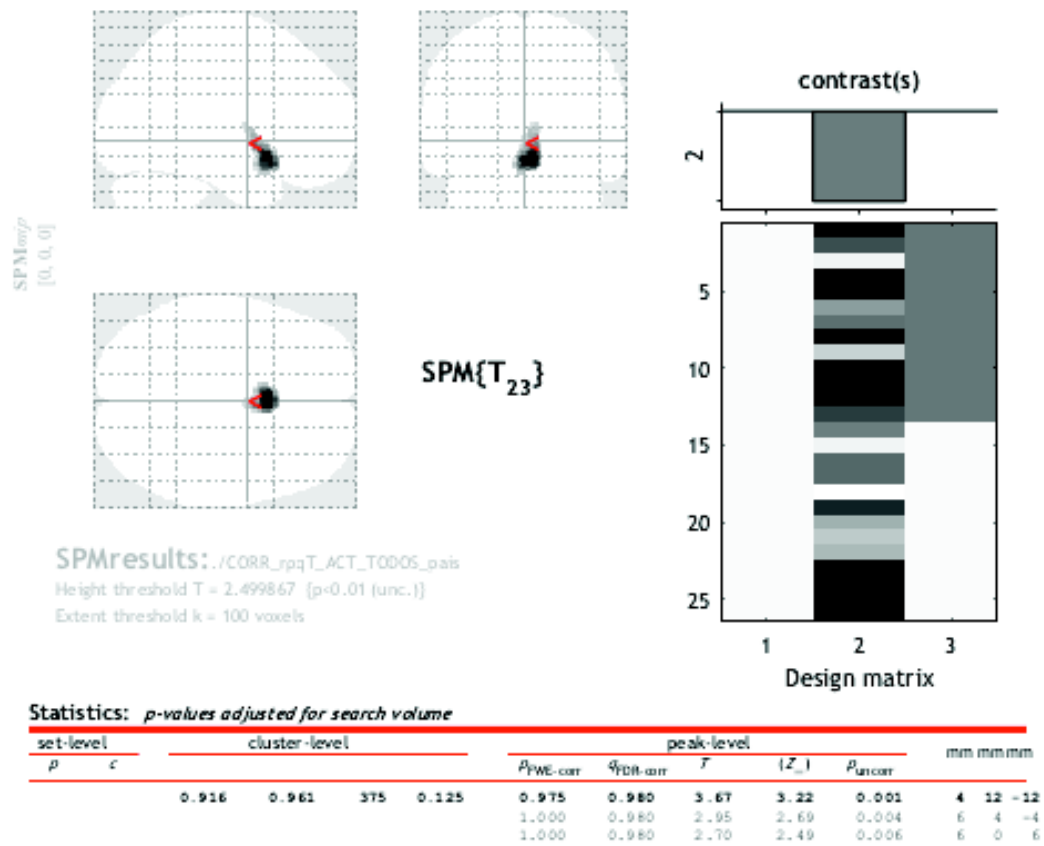


Fig. 34. Correlación negativa.



A mayor puntaje en el RPQ se detectaron tendencias ($p < 0.01$) al aumento de la actividad en la corteza parietal bilateral a predominio derecho y a una disminución en la corteza frontal ventromedial posterior.

Evaluación neurocognitiva

En el presente informe se reportan solamente los datos de Uruguay, ya que los datos de Brasil no llegaron a tiempo para su análisis.

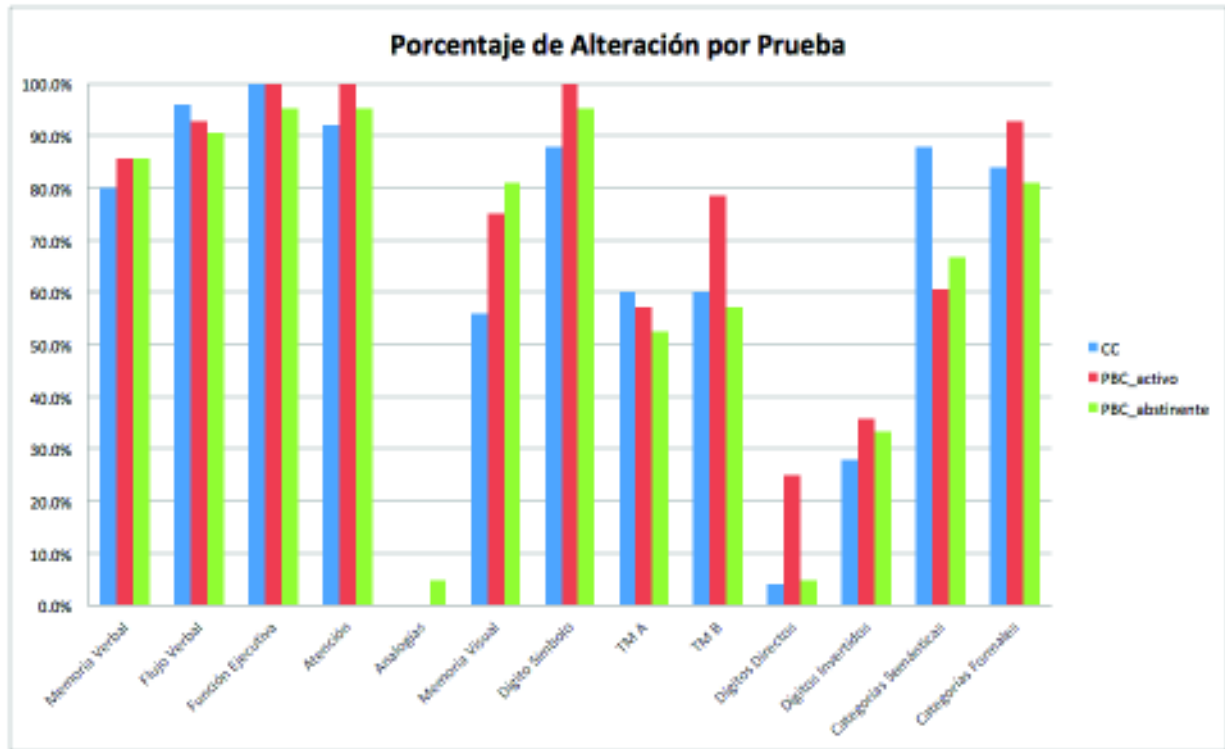
El test de cartas de Wisconsin y el test de juego de Iowa para Uruguay tampoco se presentan debido a que el número de participantes que los realizaron es bajo y no es posible un análisis sin contar con los datos de Brasil.

Se incluyeron en este informe 28 sujetos del G1, 25 del G2 y 21 del G3. Las edades medias (DS) de los grupos fueron 26.7 (5.8), 27.4 (6.1) y 24.0 (5.6) años. No existió diferencia significativa entre los 3 grupos ($p = 0.124$).

El nivel de educación formal (DS) fue de 8.3 (2.2), 10.4 (3.4) y 8.5 (2.6) años respectivamente. En este caso existió diferencia significativa ($p = 0.036$) siendo el grupo de usuarios activos de CC el de mayor nivel. Todos los individuos de la muestra tuvieron al menos primaria completa.

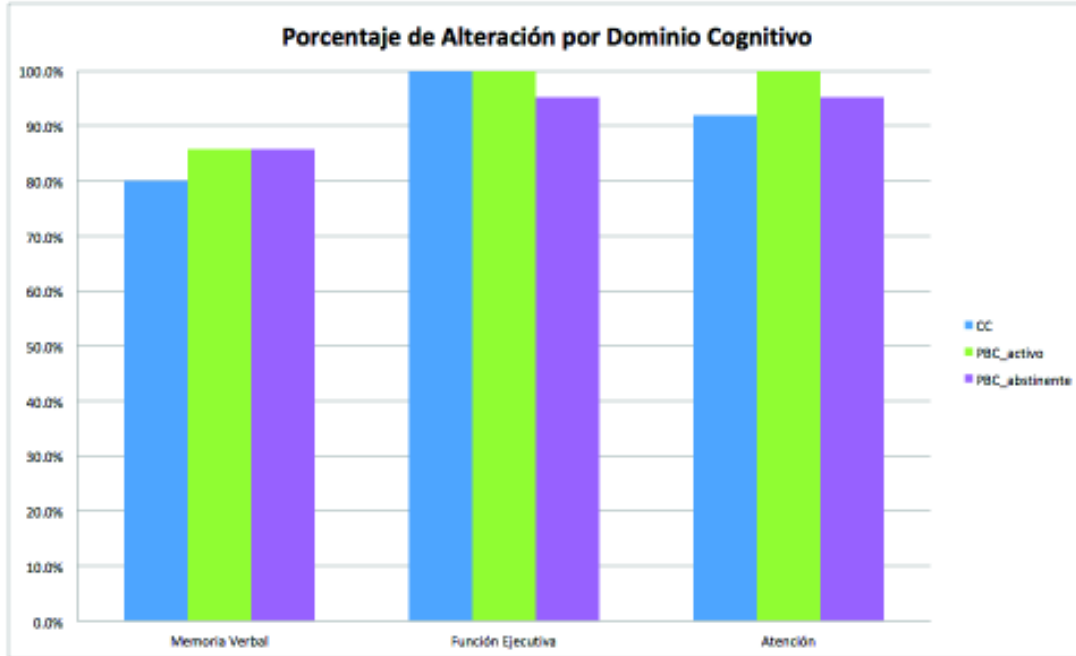
Ninguno de los pacientes estudiados presentó una evaluación neurocognitiva totalmente normal. En el siguiente gráfico se presenta el porcentaje de individuos con resultados alterados para cada prueba en los grupos 1, 2 y 3 (figura 35).

Fig. 35. Porcentaje de pruebas cognitivas alteradas en grupos evaluados.



Las pruebas más frecuentemente alteradas fueron las de atención y función ejecutiva en más de 95% de los casos, seguidas de las pruebas de memoria (figura 36). En relación a las tasas de olvido, se vio un compromiso algo mayor de la memoria verbal frente a la visual.

Figura 36. Dominios cognitivos alterados.



Si bien existió una tendencia a un peor rendimiento en la mayoría de las pruebas cognitivas en los usuarios de PBC con respecto a los de CC, sobre todo en los usuarios activos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas. Solo hubo tendencia a la significación en la prueba de Dígito Directo y Trail Making-B y en la evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (figura 37).

Las funciones cognitivas afectadas son consistentes con un compromiso predominante de los sistemas de integración fronto-subcorticales, que se encuentran afectados en la adicción a drogas. El tamaño de las muestras no fue suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de usuarios. Las comparaciones con el grupo CC deben interpretarse con precaución ya que el nivel de educación formal de este grupo fue dos años mayor al de los usuarios de PBC.

Tabla 8. Comparación estadística de los test neurocognitivos

	PBC Act	CC	PBC Abs	p	Test
<i>n</i>	28	25	21	-	-
<i>Edad</i>	26.7	27.4	24.0	0.12	ANOVA de rangos
<i>Ed Form</i>	8.3	10.4	8.5	0.04	ANOVA de rangos
<i>DD</i>	5.4	6.0	5.7	0.08	ANOVA
<i>DI</i>	3.8	4.0	3.8	0.89	ANOVA de rangos
<i>R1</i>	5.6	5.8	5.4	0.60	ANOVA
<i>R6</i>	9.4	10.2	9.4	0.47	ANOVA
<i>TE</i>	45.7	48.8	49.9	0.25	ANOVA
<i>CS</i>	17.0	17.0	16.0	0.87	ANOVA de rangos
<i>Analogías</i>	16.5	18.2	17.3	0.17	ANOVA de rangos
<i>TMA</i>	38.3	38.2	39.2	0.98	ANOVA de rangos
<i>TMB</i>	127.2	113.7	92.3	0.06	ANOVA de rangos
<i>Stroop</i>	0.70	0.87	0.71	0.29	Chi2
<i>Copia Fig RO</i>	33.1	34	32.8	0.57	ANOVA
<i>Ev Fig RO</i>	16.4	20.3	14.9	0.07	ANOVA
<i>DS</i>	35.5	38.3	35.5	0.52	ANOVA
<i>CF</i>	9.1	10.2	9.6	0.64	ANOVA
<i>TO VE</i>	0.77	0.56	0.81	0.11	Chi2
<i>TO verbal</i>	0.43	0.32	0.52	0.37	Chi2

Ed Form: Educación formal; DD: Dígito directo; DI: Dígito inverso; R1 y R6: medidas de la curva de aprendizaje verbal; TE: Tasa de evocación; CS: Categorías formales; TMA: Trail making test-A; TMB: Trail making test-B; Fig RO: Figura de Rey-Osterrieth; Ev: Evocación; DS: Dígito-símbolo; CF: Categorías formales; TO: Tasa de Olvido; VE: Visuoespacial.

Agresión

Escala EAM

La escala de agresión manifiesta fue desarrollada por Yudofsky et al. (1986) para la evaluación de conductas agresivas en niños o adultos durante la consulta médica o en sala de internación. Consta de 16 ítems agrupados en 4 categorías: agresión verbal (1) y agresión física contra objetos (2), contra uno mismo (3) o contra otras personas (4). Dentro de cada categoría se puntea el comportamiento agresivo según su severidad utilizando ejemplos de conductas representativas. Una segunda parte de la escala puntea la intervención del personal en respuesta a la conducta agresiva de acuerdo a la severidad de la medida tomada. En este estudio se utilizó la primera parte de la entrevista como una forma de sistematizar el interrogatorio de la conducta agresiva mediante una escala simple, utilizándola de forma retrospectiva refiriéndose a los últimos 6 meses. Debe destacarse que la escala no ha sido validada en español ni utilizada de forma retrospectiva en su lengua original. Su inclusión en el estudio fue pensada principalmente para la búsqueda de correlaciones con las imágenes de SPECT cerebral, por lo cual solo se realiza un análisis simple de la misma.

La escala estuvo disponible en 39 sujetos del G1, 22 del G2 y 22 del G3. La media \pm DS para los tres grupos fue de 5.7 ± 3.6 , 4.8 ± 4.3 y 5.5 ± 4.4 respectivamente. Si bien el grupo de usuarios activos de CC presentó menor puntaje que los grupos de usuarios activos y en abstinencia de PBC, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.69$).

No existieron diferencias entre los usuarios de Brasil (5.8 ± 4.4) y Uruguay (5.4 ± 3.6).

Cuestionario de Agresión Reactiva Proactiva (RPQ)

La escala fue desarrollada por Raine et al. (2006) y ha sido validada en español y utilizada en diversas publicaciones. Los 23 ítems del RPQ, diseñados para evaluar el comportamiento agresivo a través de registros observacionales,

intentan reflejar la agresión verbal y física, incluyendo la motivación y contexto situacional de la agresión, independientemente de si se manifiestan directa o indirectamente. Los ítems son gramaticalmente muy simples, como para ajustar al lenguaje y desarrollo cognitivo inclusive en niños y adolescentes. Incluyen una escala de respuesta de 0 (nunca) a 3 (a menudo) para determinar la frecuencia de ocurrencia. Permiten cuantificar la agresión en dos aspectos o tipos fundamentales: agresión impulsiva (u hostil/reactiva), que está principalmente impulsada por estados emocionales negativos y la agresión instrumental (o premeditada/proactiva), que es un tipo de conducta doliente que apunta a lograr otro fin. Ambos tipos de presumen asociados de distinta manera al consumo abusivo de sustancias psicoactivas.

El análisis estadístico principal de la escala fue realizado mediante regresión lineal múltiple utilizando como variable dependiente el tipo de agresión: Reactiva (AR) o Proactiva (AP). Estas variables fueron construidas por la suma de las respuestas de los 23 ítems que conforman el cuestionario (11 ítems para AR y 12 ítems para AP).

La escala fue aplicada a 87 individuos de Uruguay (n=53) y de Brasil (n=34). El 84% de la muestra se recabó durante el transcurso de este proyecto. Se incluyeron 30 sujetos del G1, 10 del G2 y 33 del G3, así como 14 individuos del grupo control.

La tabla 9 presenta las estadísticas descriptivas de las principales variables.

Tabla 9. Estadística descriptiva

	Obs	Media	SD	Mínimo	Máximo
Uruguay	87	0.61	0.49	0.00	1.00
Varón	87	0.89	0.32	0.00	1.00
Educación formal (años)	84	8.69	2.40	0.00	14.00
Edad	87	26.39	5.82	17.00	37.00
Agresión Reactiva	82	9.72	4.07	2.00	18.00
Agresión Proactiva	82	4.96	4.08	0.00	17.00

En la muestra hay una gran mayoría de varones (89%). La educación promedio es de 8.69 años, por tanto es equivalente a primaria y ciclo básico completo. Tan solo el 4% de la muestra presenta primaria incompleta. En cuanto a la edad, los individuos tienen en promedio 26 años. El 61% tienen edades comprendidas entre los 19 y los 30 años. El 72% de los individuos son usuarios de PBC (activos o en abstinencia) y solo el 11% corresponde al grupo de consumidores de cocaína.

La medida de agresión reactiva (impulsiva, irracional) es superior a la de agresión proactiva (planificada, racional). Los individuos reportan una AR con media 9.72, mientras que la media de AP es 4.96. La diferencia entre las dos es significativa al 1% (valor $t = 12,0$; $p < 0.01$).

La tabla 10 presenta un análisis descriptivo comparando los individuos de Uruguay y los de Brasil. La comparación se realiza mediante un test de t de igualdad de medias.

Tabla 10. Datos de Uruguay y Brasil

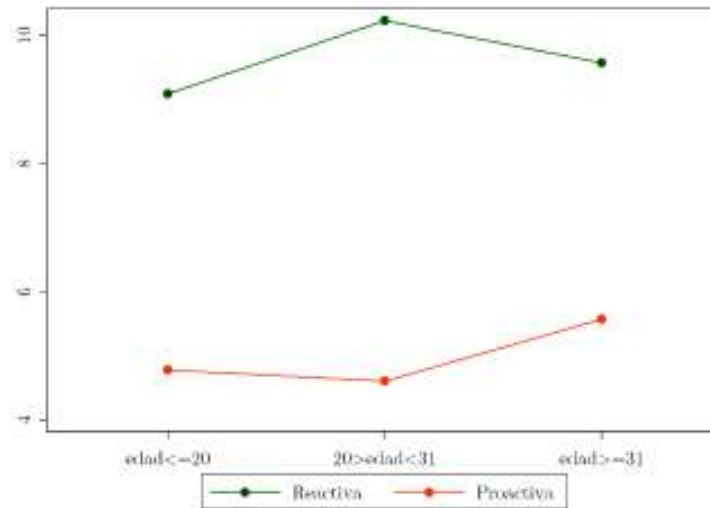
	Obs.	Diferencia	Error est.	Valor- t	Valor- p
Varón	108	0.004	0.071	0.063	0.950
Educación formal (años)	108	-0.273	0.536	-0.509	0.612
Edad	108	-3.655	1.224	-2.987	0.004
Activo PBC	108	-0.110	0.105	-1.047	0.298
Activo Cocaína	108	-0.053	0.071	-0.746	0.458
Abstinencia PBC	108	0.236	0.105	2.256	0.027
Control	108	-0.074	0.081	-0.908	0.366
Agresión Reactiva	108	0.697	0.918	0.759	0.450
Agresión Proactiva	108	-1.268	0.909	-1.396	0.167

Nota: Esta tabla realiza una prueba t de la diferencia en el promedio de Uruguay menos Brasil. Una diferencia positiva implica que en Uruguay esa variable es mayor que en Brasil.

En las muestras de Uruguay y Brasil no hay diferencia en la proporción de varones ni en los años de educación formal. En cuanto a las dos variables principales (agresión reactiva y proactiva), si bien hay diferencias, estas no son estadísticamente significativas.

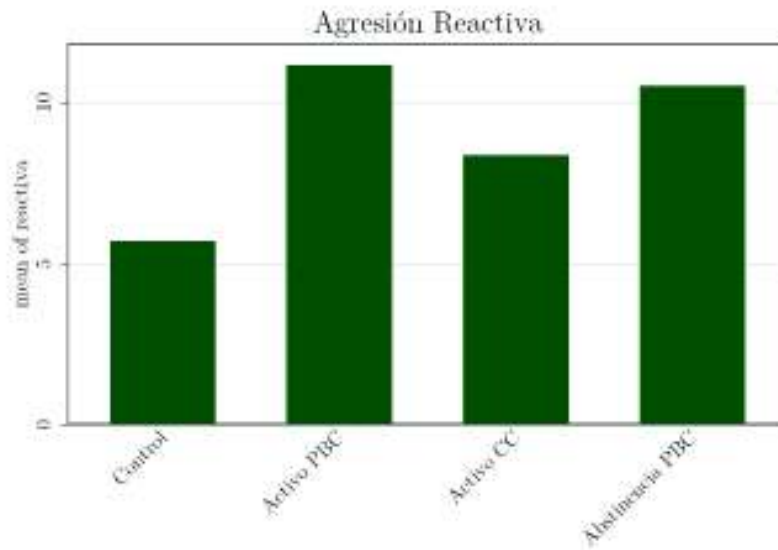
Hay diferencias en la edad de las dos muestras: los individuos de Uruguay son en promedio 3.7 años más jóvenes que los de Brasil (esta diferencia es significativa al 1%, con una $p < 0.01$).

Figura 37. Agresión por edad



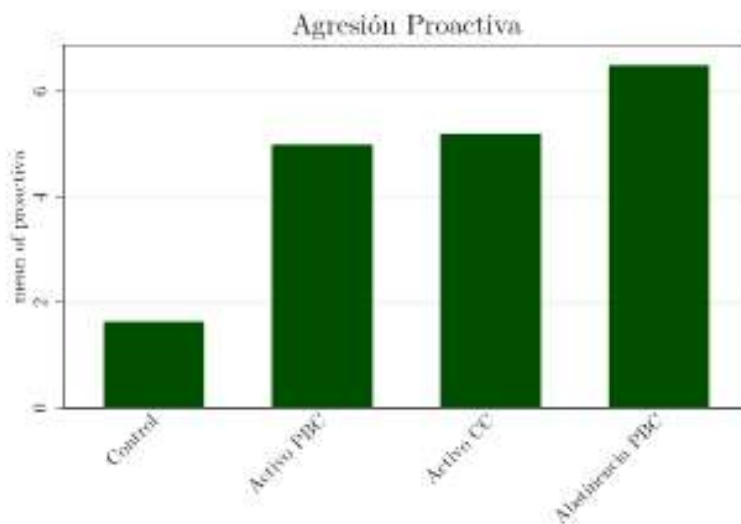
La figura 37 muestra que la agresión reactiva es superior a la proactiva, tal como se observa en la Tabla 8. Con relación a la evolución de la agresión por edad, vemos que la reactiva crece en la muestra entre los individuos jóvenes y los de mediana edad, y después decrece ligeramente, mientras que la agresión proactiva permanece estable hasta los 30 años y después aumenta ligeramente.

Figura 38. Agresión reactiva por grupo



En la figura 38 vemos que la agresión que reporta el grupo control es menor que la que reportan los consumidores, ya sea de PBC como de cocaína, tanto activos como en abstinencia.

Figura 39. Agresión proactiva por grupo



Al igual que en la agresión reactiva, la agresión proactiva del grupo de control es menor que la reportada por los grupos que tuvieron consumo. El grupo que se encuentra en abstinencia de PBC reporta un mayor nivel de agresión proactiva.

Análisis de regresión

A continuación, se evalúan las diferencias entre los distintos grupos de consumidores con relación al grupo de control mediante análisis de regresión. El análisis consiste en cuatro regresiones lineales estimadas por mínimos cuadrados ordinarios. Las primeras dos columnas contienen los niveles de agresión reactiva, mientras que las columnas 3 y 4 contienen la agresión proactiva, tanto sin controles como con ellos. La comparación es siempre contra el grupo control que es el que se omite en la regresión (tabla 11).

El análisis estadístico muestra que los consumidores de PBC, tanto activos como en abstinencia, presentan niveles de agresión reactiva significativamente mayores que los individuos del grupo de control. En cuanto a los consumidores activos en cocaína, si bien reportan 2.7 puntos más de agresión reactiva que los del grupo de control, esta diferencia no es estadísticamente distinta de cero en los niveles usuales de significación.

En cuanto a la agresión proactiva, en este caso los tres grupos de consumidores presentan niveles de agresión significativamente mayores que los individuos del grupo de control.

En cuanto a las variables incluidas como controles en la regresión, vemos que hay diferencias en agresión proactiva: los varones reportan significativamente más agresión proactiva que las mujeres, mientras que los uruguayos reportan menos que los brasileros.

Tabla 11. Niveles de agresión por grupo

	Agresión Reactiva		Agresión Proactiva	
	(1)	(2)	(3)	(4)
Activo PBC	5.464***	5.540***	3.357***	3.827***
	5.465	5.028	4.253	3.95
	[1.000]	[1.102]	[0.789]	[0.969]
Activo Cocaína	2.661	2.645	3.557***	3.556**
	1.651	1.497	2.937	2.556
	[1.611]	[1.766]	[1.211]	[1.391]
Abstinencia PBC	4.817***	4.749***	4.857***	4.960***
	4.503	4.299	4.993	4.031
	[1.070]	[1.105]	[0.973]	[1.231]
Varón		-1.376		2.332**
		-1.192		2.636
		[1.155]		[0.885]
Uruguay		0.361		-1.882**
		0.457		-2.355
		[0.790]		[0.799]
Edad		0.007		-0.045
		0.101		-0.57
		[0.070]		[0.079]
Educación		-0.009		-0.003
		-0.049		-0.02
		[0.186]		[0.169]
Año		-0.145		-0.128
		-0.291		-0.323
		[0.496]		[0.396]
Constante	5.714***	298.198	1.643***	259.97
	7.218	0.298	4.015	0.325
	[0.792]	[1,000.682]	[0.409]	[799.111]
Observaciones	82	79	82	79
R-cuadrado	0.239	0.281	0.164	0.254

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Valores t debajo de los coeficientes

Errores estandar robustos a heteroscedasticidad entre parentesis.

Tabla 12. Niveles de agresión por tipo de consumo

	Activos PBC vs Activos CC		PBC Activos vs PBC Abst	
	Reactiva	Proactiva	Reactiva	Proactiva
	(1)	(2)	(3)	(4)
Pasta Base Activos	2.734 1.644 [1.663]	0.149 0.108 [1.379]	0.914 0.78 [1.172]	-1.255 -1.009 [1.244]
Varón	-0.246 -0.194 [1.269]	2.830** 2.261 [1.251]	-0.152 -0.145 [1.051]	3.159*** 2.79 [1.132]
Uruguay	0.456 0.294 [1.552]	-2.460** -2.215 [1.111]	0.643 0.64 [1.006]	-2.438** -2.244 [1.086]
Edad	-0.122 -1.208 [0.101]	-0.163 -1.673 [0.098]	0.006 0.065 [0.093]	-0.103 -0.91 [0.113]
Educación	-0.173 -0.693 [0.250]	0.04 0.211 [0.192]	0.074 0.337 [0.219]	0.008 0.041 [0.204]
Año	-1.534 -1.196 [1.282]	-0.103 -0.259 [0.397]	-0.088 -0.158 [0.556]	0.018 0.031 [0.602]
Constante	3108.848 1.201 [2,589.037]	215.713 0.27 [798.531]	186.204 0.166 [1,119.259]	-29.193 -0.024 [1,213.557]
Observaciones	35	39	57	55
R-cuadrado	0.198	0.248	0.019	0.146

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Valores t debajo de los coeficientes

Errores estandar robustos a heteroscedasticidad entre parentesis.

En la tabla 12 realizamos dos tipos de comparaciones. En primer lugar, comparamos el nivel de agresión (tanto AR como AP) entre los consumidores activos de PBC con relación a los de cocaína. Los consumidores de PBC presentan un nivel mayor de agresión, tanto reactiva como proactiva. Si bien la diferencia en el nivel de agresión reactiva es grande (2.7 puntos), dado el tamaño de muestra reducido (n=35, con sólo 8 individuos activos en CC) no podemos afirmar que sea estadísticamente distinta de cero. La diferencia en AR ente los consumidores activos de PBC con relación a los de CC (columna 1) se

acerca a la significación estadística al 5% si excluimos el control de los años de educación formal: diferencia de 2.99 puntos ($t=1.89$, $p=0.069$). Por un lado, los consumidores de PBC presentan menor nivel de educación formal que los de CC. Por otra parte, los individuos con menor nivel de educación presentan mayores niveles de AR. Por tanto, parte del mayor nivel de AR en los usuarios de PBC activos se puede explicar por su menor nivel de educación formal. El mayor nivel de agresión reactiva en los consumidores de PBC con relación a los de CC es de 0.66 desvíos estándar de la media muestral.

Por tanto, hay evidencia, aunque no conclusiva, en favor de la hipótesis de que los consumidores activos de PBC son más agresivos (AR) que los consumidores activos de CC.

Las columnas 3 y 4 presentan la comparación entre los consumidores de PBC, ya sean activos como en abstinencia. Los consumidores activos de PBC presentan niveles ligeramente superiores de agresión reactiva, mientras que presentan niveles inferiores de agresión proactiva que los individuos en abstinencia. Sin embargo, dado el tamaño de la muestra, no tenemos poder estadístico suficiente para afirmar que las diferencias sean significativamente distintas de cero.

En la tabla 13 vemos las diferencias entre los consumidores de PBC uruguayos y brasileros. Los consumidores uruguayos presentan niveles de agresión reactiva ligeramente superiores a los brasileros, que no alcanzan la significación estadística. Sin embargo, en el caso de la agresión proactiva, los usuarios de PBC uruguayos presentan niveles de agresión significativamente menores que los consumidores brasileros. La diferencia entre uruguayos y brasileros (considerando consumidores tanto activos como en abstinencia de PBC) es de -2.4 puntos ($p<0.05$). Si consideramos sólo los consumidores activos en PBC, los uruguayos presentan un nivel de agresión proactiva 2.3 puntos menor que los brasileros ($p<0.10$).

Tabla 13. Niveles de agresión en usuarios de PBC de Uruguay y Brasil

Muestra:	PBC (activos + abstin)		PBC activos	
	Reactiva	Proactiva	Reactiva	Proactiva
Agresión:	(1)	(2)	(3)	(4)
Uruguay	0.614	-2.430**	1.223	-2.286*
	0.608	-2.218	0.735	-1.752
	[1.010]	[1.095]	[1.664]	[1.305]
Varón	-0.274	3.204***	-0.851	2.670*
	-0.263	2.855	-0.572	1.811
	[1.042]	[1.122]	[1.487]	[1.474]
Edad	-0.001	-0.105	-0.098	-0.15
	-0.011	-0.927	-0.793	-1.267
	[0.089]	[0.113]	[0.124]	[0.119]
Educación	0.04	0.056	-0.114	0.035
	0.197	0.266	-0.449	0.152
	[0.202]	[0.210]	[0.255]	[0.228]
Año	0.113	-0.243	-2.02	-0.151
	0.251	-0.469	-1.392	-0.147
	[0.449]	[0.518]	[1.451]	[1.026]
Constante	-216.628	496.284	4089.783	312.077
	-0.239	0.475	1.397	0.151
	[904.719]	[1,044.202]	[2,928.510]	[2,069.218]
Observaciones	57	55	27	29
R-cuadrado	0.008	0.131	0.132	0.205

*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

Valores t debajo de los coeficientes

Errores estandar robustos a heteroscedasticidad entre parentesis.

Conclusiones

Se analizaron datos correspondientes a 131 usuarios de cocaína, 98 de cocaína fumable (64 de ellos en uso activo) y 33 de clorhidrato de cocaína intranasal, y 35 controles normales. Uruguay aportó 127 sujetos (59 de ellos reclutados en el marco del proyecto) y Brasil 39. Más el 90% de los sujetos fueron de sexo masculino. La edad de los usuarios de PBC de Uruguay fue menor a la de los de Brasil (25 vs 30 años) y el nivel de educación formal fue 2 años mayor en los usuarios de CC que en los de PBC (8 vs 10 años).

Los datos de consumo indican mayor severidad para los brasileros con más años de consumo y una tendencia a dosis más elevadas. El tiempo de consumo de CC fue mayor al de PBC, debido a que la primera sustancia está disponible en la región desde hace más tiempo. Las dosis medias de PBC fueron algo mayores que las de CC (sin alcanzar significación estadística), aunque debido al menor porcentaje de cocaína base en la variante fumable (no mayor a 60%) el contenido de estimulante podría ser similar. Existió algún grado de consumo asociado de cannabis, alcohol y tabaco en la mayoría de los usuarios en los tres grupos de forma similar.

En relación con los objetivos se logró abordar casi todos ellos a excepción del último ya que no se lograron evaluar sujetos más de una vez en la evolución. Se pudo identificar compromiso de la función prefrontal en los usuarios de PBC de Brasil y Uruguay, con mayor alteración en los primeros, lo cual podría responder al menos en parte al consumo más severo identificado, sin descartar la influencia de otras variables como la composición de la sustancia. Se detectaron trastornos más severos en usuarios de PBC con respecto a los de CC y cambios dinámicos durante la abstinencia que tienden a revertir los efectos del consumo en algunos casos, aunque deben ser explorados en más detalle.

En cuanto a las evaluaciones neuropsicológicas, se evidenció un perfil de afectación de los circuitos de integración frontosubcorticales, con alteraciones muy frecuentes en primer lugar en atención y función ejecutiva y luego en la memoria. Este perfil se correlaciona bien con los hallazgos de la imagen funcional. Las muestras analizadas no incluyeron a los sujetos de Brasil y

deben incrementarse para lograr mayor poder estadístico en los análisis, aunque se detectaron algunas tendencias a un compromiso más severo en usuarios de PBC con respecto a CC en diversas pruebas.

Los análisis de agresión muestran una clara tendencia a mayor agresión en usuarios activos de PBC con respecto a CC que seguramente alcanzará significación estadística al aumentar la muestra de usuarios de CC, así como una tendencia a menor agresión en sujetos en abstinencia que requiere de muestras mayores para verificarse. Se esboza un perfil de mayor agresión reactiva o impulsiva en los usuarios activos y proactiva o planificada en los usuarios en abstinencia, lo cual también es coherente con los cambios dinámicos observados en los estudios de imagen. Las correlaciones con las imágenes requieren de muestras más numerosas.

Se encuentra pendiente el análisis de la severidad de consumo a través de la escala ASI y de pruebas neuropsicológicas específicas como el WCST y el test de Iowa.

Dificultades afrontadas

La mayoría de las dificultades surgidas en el curso del proyecto han sido comunes a los países participantes e inherentes a la población objeto de estudio.

La obtención de la aprobación por parte de los comités de ética correspondientes implicó retrasos en el inicio del reclutamiento, principalmente en el caso de Brasil. Cambios en el funcionamiento habitual de instituciones de referencia para la derivación de pacientes resultaron en contratiempos importantes en los tres países que finalmente participaron del proyecto, llevando a la necesidad de buscar nuevos puntos de reclutamiento en las redes de salud especializadas en dependencia de sustancias. Los procesos burocráticos tanto para la firma de contratos, como sucedió en Chile, como para la derivación de usuarios desde centros de referencia en Uruguay y en Brasil determinaron retrasos en el cronograma establecido.

Los criterios de inclusión y exclusión representaron un obstáculo importante, particularmente la ausencia de comorbilidades psiquiátricas y neurológicas, la edad menor a 35 años y la ausencia de criterios de abuso para otras sustancias. Los consumidores activos presentaron las mayores dificultades por la baja adherencia al protocolo de evaluación.

Debido a que el proyecto se llevó adelante en solo dos de los cinco países originales para los cuales estaba diseñado, varios de los objetivos se vieron comprometidos, lo que determinó la necesidad de reclutar más individuos por país. Este proceso llevará más tiempo que el previsto originalmente. Para cumplir los objetivos pendientes el reclutamiento continuará en Brasil y Uruguay durante los próximos meses.

Se profundizará en el análisis de datos incorporando nuevas metodologías que permitan un mejor aprovechamiento. Se implementarán análisis estadísticos más complejos y precisos gracias a colaboraciones ya establecidas con otros investigadores del país y del exterior.

Actividades derivadas del proyecto

El presente proyecto incluyó dos tesis de maestría de estudiantes de posgrado de medicina nuclear que se encuentran en curso.

Permitió establecer colaboraciones importantes con otros grupos de investigación que se integraron al trabajo, como el Laboratorio de Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la Universidad Católica del Uruguay y el Instituto de Neurología Cognitiva de Argentina, a través de las cuales se incorporaron nuevas evaluaciones tales como pruebas de cognición social, EEG con paradigmas de estimulación cognitiva y estudios epigenéticos.

Montevideo, 27 de setiembre de 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'RF' with a stylized flourish extending to the right.

Dr. Rodolfo Ferrando