

Mejoramiento del rendimiento cognitivo y plasticidad post lesional durante el tratamiento ambulatorio intensivo por trastorno por uso de sustancias. Reporte de caso

Improved cognitive performance and post-injury plasticity during intensive outpatient treatment for substance use disorder. A case report

Ana Karina Hurtado¹, Gustavo Irazoqui², Luciana García³, Rafael Groisman⁴, Federico Pavlovsky⁵

Resumen

Las funciones cognitivas pueden sufrir deterioro en grados variables y diferentes factores modificables pueden incidir en su evolución. El deterioro cognitivo leve es un síndrome intermedio entre el deterioro normal y el más grave relacionado a demencia y dentro de los factores modificables relacionados a su evolución se encuentra el consumo de sustancias. Se han desarrollado técnicas de cribado con valor predictivo para identificar este deterioro durante la evaluación neuropsicológica. Se presenta un caso clínico de un paciente joven con déficit cognitivo leve y policonsumo que tras 24 meses de tratamiento en un dispositivo ambulatorio intensivo mostró mejoría en los puntajes de cribado cognitivo y las neuroimágenes. Al igual que en otras causas modificables, un cribado cognitivo temprano en pacientes con trastorno por uso de sustancias podría ser una herramienta para detectar otras dimensiones afectadas y contribuir con terapias específicas que promuevan la plasticidad post lesional y la mejora general del paciente.

Palabras clave: Funciones cognitivas - Adicciones - Tratamiento ambulatorio - Actividad cerebral.

Abstract

There are different degrees of cognitive functional decline and modifiable risk factors related to their evolution. Mild cognitive impairment is a state of cognitive function between that seen in normal aging and dementia and is related to an increased risk of developing dementia. Among its potentially modifiable risk factors, substance use disorders have been described. In particular, techniques with predictive value have been developed to identify this impairment during neuropsychological assessment. We present a clinical case of a young patient with mild cognitive deficit and multiple drug abuse who after 24 months of an intensive outpatient treatment showed improvement in cognitive screening scores and neuroimaging. Together with other modifiable lifestyle factors, early cognitive screening in patients with substance use disorder could be a tool to detect other dimensions affected and contribute with specific therapies that promote post-injury plasticity and overall patient improvement.

Keywords: Cognitive - Substance use disorder - Outpatient treatment - Diagnosis - Brain activity.

RECIBIDO 16/3/2022 - ACEPTADO 5/5/2022

¹Médica/o Psiquiatra, Magíster en Neuropsicofarmacología.

²Licenciado en Psicología, Magíster en terapia cognitivo conductual de las adicciones.

³Doctora en Medicina.

⁴Magíster en Psiconeurofarmacología.

⁵Médico Psiquiatra y Legista, Magíster en Prevención y Tratamiento de conductas adictivas.

Autor de referencia:

Federico Pavlovsky

fpavlovsky@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La cognición es la capacidad que permite al individuo resolver situaciones cotidianas a partir del correcto aprendizaje y procesamiento de la información del entorno (González Martínez et al., 2021). Las funciones cognitivas engloban la percepción, atención, habilidad viso-espacial, orientación, memoria, así como el lenguaje y cálculo. Algunas de ellas, sufren un grado de deterioro variable por factores modificables (Custodio et al., 2013). Por otro lado, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un síndrome intermedio entre el deterioro cognitivo normal y el más grave relacionado a demencia, que cuenta con mayor riesgo de desarrollar esta última. Está caracterizado por la presencia de déficit cognitivos que no cumple criterios de demencia y con nula o mínima interferencia con la actividad cotidiana (Barahona et al., 2014; Frutos Alegría et al., 2007). Algunos estudios precisan que el uso de técnicas de cribado, como la técnica Montreal (MoCA por sus siglas en inglés) durante la evaluación neuropsicológica tendría valor predictivo para el DCL (Loureiro et al., 2018).

Dentro de los factores de riesgo modificables del DCL se encuentra el Trastorno por Uso de Sustancias (TUS); el cual imparte alteraciones de funciones cognitivas que condicionan una cascada de síntomas conductuales y neuropsiquiátricos (Cancino y Rehbein, 2018; Viladrich et al., 2017). Así, los pacientes con TUS más severamente afectados en el test de MoCA tendrían un mayor riesgo de progresión del deterioro cognitivo leve a demencia (Rojo Mota et al., 2013). En otro estudio, el cribado con el test MoCA (Montreal Cognitive Assessment, por sus siglas en inglés), ha demostrado tener suficiente especificidad para confirmar o descartar el diagnóstico de DCL (Holguin Zambrano y Medina Quiroga, 2022). Sin embargo, poco se ha explorado los efectos en el deterioro cognitivo de tratamientos multidimensionales en pacientes con TUS.

Por otro lado, hay cambios estructurales y funcionales en diferentes niveles de la organización del sistema nervioso en el TUS vinculados al concepto de neuroplasticidad (Torrealba et al., 2017; von Bernhardi et al., 2017). Se han descrito mecanismos neuroplásticos a corto, mediano y largo plazo relacionados con la conducta adictiva que perturban la remodelación del mapa neurosináptico en la corteza mesolímbica y muchas regiones del cerebro anterior (Torrealba et al., 2017; Nestler et al., 2001). Posterior a lesiones centrales hay remodelación que subyace a la recuperación clínica parcial o completa y es denominada plasticidad post lesional (Garcés-Viera y Suárez-Escudero,

2014). Diversas técnicas neurofisiológicas han permitido describir esta reorganización cerebral, como lo son las neuroimágenes por resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones, la tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral (SPECT, por sus siglas en inglés) y la estimulación eléctrica transcraneal (López Roa, 2012).

Es en este marco que presentamos un caso clínico de un paciente joven con policonsumo que evidenció DCL al que se le realizó seguimiento cognitivo mediante evaluación secuencial con test MoCA y SPECT durante un tratamiento ambulatorio e intensivo.

Descripción del caso clínico

Antecedentes

Paciente masculino de 34 años que acude en búsqueda de tratamiento por consumo problemático de sustancias. Las características principales de dicho trastorno fueron un inicio temprano y policonsumo de cocaína, crack, cannabis no medicinal, nicotina, psicofármacos y alcohol con afectación de vínculos familiares e interpersonales, internaciones previas, conflictos legales y conductas de riesgo de vida.

El paciente manifestaba un neurodesarrollo armónico en la infancia. El consumo se inició a los 15 años con cannabis no medicinal, y a los 16 con consumo de alcohol. En los últimos años empeoró el consumo de alcohol con episodios de *black out* y consumo concomitante de cocaína y crack. A pesar del TUS, el paciente demostró aptitudes académicas y desarrolló un deporte olímpico en la adolescencia y luego completó estudios universitarios. En lo vincular, formó pareja estable y tiene un hijo.

En 2017 transitó duelo materno con aumento del consumo de crack, ideaciones paranoides de perjuicio e ideas de muerte. En 2018 fue ingresado por trastorno psicótico inducido por sustancias y fue medicado con olanzapina, divalproato de sodio, levomepromazina y pregabalina. Presentó acatisia por uso de haloperidol y risperidona los cuales fueron utilizados en la etapa aguda del cuadro clínico. Se estabilizó, pero en enero de 2019 presentó recaída que obligó a practicar una nueva internación en clínica neuropsiquiátrica, sin generar adherencia a las intervenciones terapéuticas.

En marzo de 2019 ingresó al dispositivo ambulatorio de hospital de día en la misma institución. En ese momento el examen mental registrado en su Historia Clínica lo describe como precontemplativo, con hipotimia y pensamiento rígido de características melancólicas. Recae en el consumo y solicita de mane-

ra voluntaria nueva internación, durante la que se le prescribe un aumento en la dosis de olanzapina y se inicia psicoeducación a la red vincular del paciente.

En julio de 2019 es admitido en el dispositivo ambulatorio adonde es evaluado y se diagraman los estudios iniciales y la estrategia de tratamiento según los procedimientos habituales (Berrio Cuartas et al., 2021).

Evaluación psiquiátrica realizada en el dispositivo

En el examen mental de ingreso se constata en el paciente actitud pasiva, desorientado en tiempo, conciencia parcial de enfermedad, hipomnésico, discinesias, pensamiento retardado de contenido coherente, insomnio mixto y episodios de atracones. Llegó con la indicación de un esquema farmacológico que incluía 5 drogas (ver Tabla 1).

Estudios clínicos iniciales al ingreso al dispositivo

- Hemograma: Normal (Glóbulos blanco 11.3mil/mm³ - Hg. 16 g/dl, Hematocrito 48.5%).
- Glucosa: 98 mg/dl, Urea 44 mg/dl, creatinina 1.10 mg/dl.- Ácido úrico: 6.9l.
- Hepatograma: TGO 25 - TGP 34 mg/dl. Bilirrubinas, Normales.
- Colesterol total 223 mg/dl - triglicéridos 245 mg/dl.
- Test de Elisa VIH, Negativo - VDRL, No reactivo.

En las siguientes entrevistas se realizaron diferentes test de *screening* (ver Tabla 1) para objetivar el tipo y grado de dependencia (Bush et al., 1987; Conde et al., 2018; Sullivan et al., 1989; Fagerström & Furberg et al., 2008; Adamson et al., 2010; Pérez Gálvez et al., 2010).

Cribado cognitivo y neuroimágenes diagnósticas

En la tercera entrevista se realizó el test MoCA. En este procedimiento se evaluaron los siguientes dominios cognitivos: a) comprensión auditiva; b) planeamiento; c) memoria visual y reconstrucción de una imagen gráfica; d) habilidades visuo-espaciales; e) programación motora y ejecución; f) conocimiento numérico; g) pensamiento abstracto (instrucción semántica); h) inhibición de la tendencia a colocar por características perceptuales del estímulo e i) concentración y tolerancia de la frustración (Rojo Mota et al., 2013). El resultado fue deterioro cognitivo leve y se sospecha estar ante una demencia temprana por deterioro del funcionamiento visual espacial / ejecutiva (ver Figura 1, panel a) y un puntaje de 24/30 (valor de corte normal: 26 a 30).

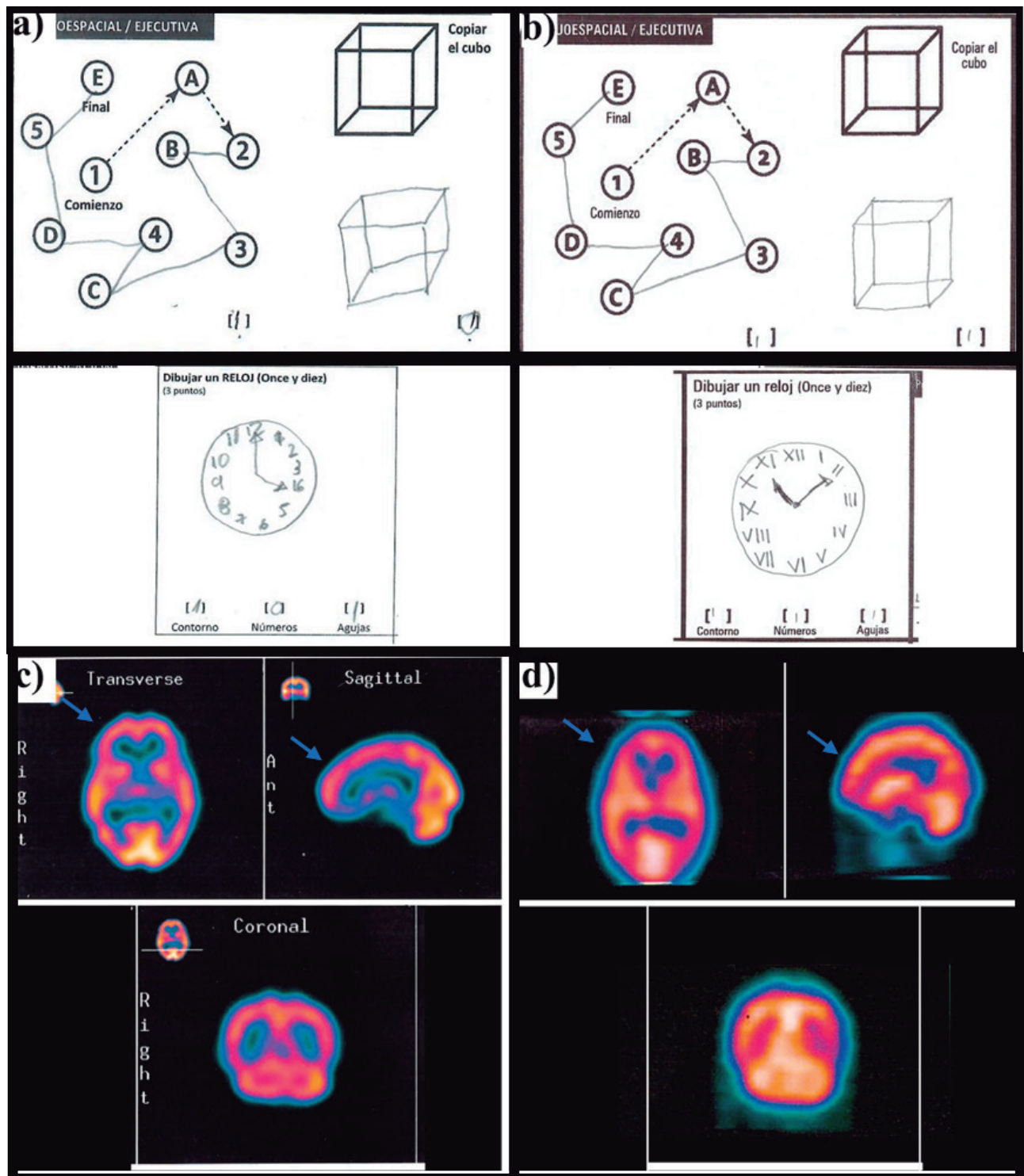
Neuroimágenes

El paciente realizó un estudio SPECT en septiembre 2019 en el que se visualizó en los cortes axiales, coronales y sagitales una disminución bilateral de la actividad cerebral (ver Figura 1, panel c).

Tabla 1. Evolución de los parámetros clínicos y esquema farmacológico del paciente

Parámetros	Al ingreso	En fase de mantenimiento del tratamiento
Test de cribado e interpretación	CAGE: Dependencia alcohólica (4/4)	CAGE: Dependencia alcohólica (0/4)
	AUDIT: Riesgo Alto de dependencia alcohólica	AUDIT: consumo perjudicial de Alcohol.
	Test de CIWA-ar (3): Muy leve síndrome de abstinencia	Test de CIWA- ar: (0) Sin síndrome de abstinencia
	Test de Fagerström: Dependencia Moderada	Test de Fagerström: Dependencia Moderada
	CUDIT-R: consumo problemático de cannabis	CUDIT-R: consumo problemático de cannabis
	DAST 10: consumo problemático de crack y cocaína. (Riesgo Alto)	DAST 10 consumo de crack y cocaína (Riesgo Leve)
Tratamiento farmacológico (fármaco-mg/día)	Quetiapina - 300 mg	Quetiapina - 25 mg
	Levomepromazina - 62,5mg	Divalproato de Sodio -1000 mg*
	Clonazepam -1mg	
	Olanzapina -10mg	
	Divalproato de Sodio -1500mg	

*Dosaje de Divalproato en rango normales (control anual).

Figura 1. Resultados del cribado cognitivo y neuroimágenes realizadas

Imágenes representativas de estudios realizados al paciente. a) Resultados MOCA al ingreso donde se observa alteraciones en la ejecución de la copia del cubo y en la realización del reloj con la ubicación de números y la hora b) resultados postratamiento con ejecución normal de los ítems alterados. c) estudio SPECT donde se señala la disminución de la actividad frontomedial anterior, leve disminución fronto orbitaria y temporobasal bilateral y disminución cerebelosa medial. d) estudio SPECT postratamiento con mejoras (flechas) en el flujo y persistencia de disminución de flujo frontal a predominio derecho y temporal a predominio izquierdo.

Intervenciones y evolución del paciente

El programa terapéutico del dispositivo comprende psicoterapia grupal e individual semanal y psiquiatría mensual o quincenal según corresponda (Berrio Cuartas et al., 2021). En particular, dentro del proceso terapéutico de este paciente y en base a sus antecedentes personales y de conflicto familiar, se inició por una fase de admisión con herramientas de terapia dialéctica conductual. Actualmente, el paciente se encuentra en la fase de mantenimiento participando de grupos terapéuticos, grupos de integración sociolaboral y de actividad física (Faur et al., 2020). A su vez, en todo el proceso se brindaron intervenciones específicas semanales mediante grupo de red familiar.

En lo que respecta a las indicaciones psicofarmacológicas en enero de 2020 se suspendió la olanzapina porque inducía efectos extrapiramidales de tipo discinesia (Jufe, 2001) y se trabajó la higiene del sueño, se agregó Melatonina en dosis de 6 mg para la regulación de los ritmos biológicos, lo que permitió disminuir las dosis de levomepromazina hasta la suspensión de ambos fármacos en diciembre de 2020 (Ver Tabla 1).

Diferentes aspectos multidimensionales del tratamiento fueron seguidos a intervalos por el test de Severidad de Adicciones (ASI, por sus siglas en inglés), el cual releva diferentes variables y a mayor puntaje indica mayor severidad (Tabla 2). Así también, se aplicó el test abreviado de Calidad de vida de la OMS (WHOQOL-Bref, por sus siglas en inglés), que revela a mayor puntaje mayor calidad de vida (Tabla 2). Lo que se puede observar es que las dimensiones afectadas muestran mejoras en los puntajes de severidad

del ASI hacia el mes 12 de tratamiento y continúan aumentando en la fase de mantenimiento. Igualmente ocurre con la calidad de vida.

Cribado cognitivo y neuroimágenes tras tratamiento

En la fase de mantenimiento (24 meses posterior al primer test) el paciente normalizó el puntaje MoCA alcanzando 30/30 puntos (Figura 1, panel b). En imágenes obtenidas 23 meses después se evidenció una distribución del radiofármaco con mejora de flujo. Aunque persisten zonas de flujo disminuido, se observan patrones de predominancia (Figura 1, panel d).

Actualmente el paciente se encuentra adaptado al espacio institucional igual que su familia, utiliza los recursos del dispositivo, no presenta riesgo cierto inminente para sí ni para terceros, no consume sustancias, mejoró en los parámetros de seguimiento (ver Tabla 1), re vinculó con sus familiares y retomó su actividad laboral.

Discusión

Se presentó el caso clínico de un paciente joven con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y TUS quien tras 24 meses de tratamiento en un dispositivo ambulatorio intensivo mostró mejoría en los puntajes de cribado cognitivo y en las neuroimágenes. Este caso plantea, que al igual que en casos con otras causas de DCL un cribado cognitivo temprano en pacientes con TUS podría colaborar con el diagnóstico y mejorar el tratamiento del mismo (Tsoi et al., 2017).

Tabla 2. Puntajes de los cuestionarios de severidad en la adicción y calidad de vida del paciente a distintos tiempos del tratamiento

Puntaje escala ASI	Admisión	12 meses	Fase de mantenimiento
Estado médico	0	0,10	0
Empleo/sustento	0,75	0,57	0,07
Uso de alcohol	0,08	0	0
Uso de drogas	0,11	0,06	0
Estado legal	0	0	0
Familia/Relaciones sociales	0,44	0	0
Estado psiquiátrico	0,31	0,23	0,23
Puntaje WHOQOL-Bref	Admisión	12 meses	Fase de mantenimiento
Salud física	23	31	34
Salud psicológica	21	25	27
Relaciones sociales	6	11	13
Ambiente	14	30	31

Se ha descrito, que las modificaciones en el flujo sanguíneo de la corteza prefrontal impactan en los procesos de aprendizaje de conductas problemáticas (Koob & Volkow, 2016), y que un mal funcionamiento en la flexibilidad cognitiva provoca dificultad de adaptación a las diferentes demandas del contexto (Bagnati, 2017). En este caso, en particular, el paciente tuvo abuso de múltiples sustancias en etapas en las que se finaliza el neurodesarrollo, las que provocaron la afectación de áreas de las funciones cognitivas a pesar de haber tenido un desarrollo normal previo y una buena reserva cognitiva. Esto trajo, además, problemas en las dimensiones social, laboral y familiar. Iniciado el proceso de recuperación en el tratamiento ambulatorio intensivo el paciente pudo reducir la medicación, mejorar su estado cognitivo y su desempeño en la vida diaria. Existen trabajos que señalan que alteraciones como las observadas en el paciente pueden ser revertidas, al menos en parte, al potenciar factores protectores que mejoren la flexibilidad cognitiva, como son la epigenética, ambientes facilitadores de procesos de aprendizajes e interacción social (Pérez-Palacio et al., 2021; Fredes, 2015).

Existen diferentes usos de test cognitivos para la valoración del DCL. El test con mayor difusión es el Mini Mental State Examination (MMSE) (Acosta López & Puentes, 2009). Sin embargo, es ésta es una herramienta poco sensible y algunos pacientes con deterioro cognitivo pueden presentar rangos normales (Sánchez Guayango, 2019). Esto motivó que en los pacientes con TUS del dispositivo se utilicen test de mayor sensibilidad para detectar deterioro de las funciones cognitivas leves, como el MoCA (Viladrich et al., 2017; Holguin Zambrano & Medina Quiroga, 2022); con una sensibilidad del 100% y una especificidad cercana al 90%. Dentro de lo que evalúa este test se incluyen funciones ejecutivas, que en etapas de intoxicación por consumo problemático de sustancias se observan mayormente alteradas, como las exhibidas por el paciente (planificación, atención ejecutiva, alteraciones viso ejecutivas) (Rojo Mota et al., 2013) y está diseñado para detección temprana en población joven como la población clásicamente afectada por TUS en nuestro país (Stagnaro et al., 2018).

Actualmente, las investigaciones que apuntan a reconocer en forma temprana el deterioro cognitivo han relevado la importancia de las funciones ejecutivas y la implicación del lóbulo frontal (Lázaro & Ostrosky-Solís, 2012). En nuestro caso, el test MoCA del paciente arroja alteraciones en la función viso ejecutiva que corresponden a funciones de la corteza prefrontal,

y que coincide con la disminución de la perfusión en dicha corteza por SPECT. Junto al historial del paciente, la herramienta del MoCA y el SPECT nos permiten reconstruir la disrupción descrita por el consumo de sustancia en las áreas encargadas de la función ejecutiva. Esta afectación crea perturbaciones en el funcionamiento normal del pensamiento, la conducta, y la toma de decisiones; lo cual, en última instancia, compromete las posibilidades de recuperación y la acción de la terapéutica motivacional en el paciente (Miller & Rollnick, 2012).

Durante el desarrollo de la estrategia terapéutica, el paciente alcanzó la abstinencia, mostró mejoras en múltiples dimensiones en el score ASI y en la calidad de vida evaluada por WHOQOL y, con la adquisición de habilidades terapéuticas, disminuyó significativamente la necesidad de dosis de psicofármacos. Estas mejoras se vieron en un espacio de dos años de tratamiento. Esto coincide con los largos periodos de tiempo de recuperación de una lesión cerebral a causa de factores neurodegenerativos e inflamatorios por diferentes mecanismos de plasticidad post lesional (Magaquian et al., 2021; Lorenzo Martínez, 2021; Garcés-Viera & Suarez-Escudero, 2014). Las evidencias de otros casos de DCL muestran que el reemplazo de las neuronas dañadas depende de células madres neuronales, sumamente escasas en el cerebro adulto (Belén & Garzón, 2021). Sin embargo, hay evidencias de factores que pueden revertir el proceso (Magaquian et al., 2021; Kauer & Malenka, 2007) y mecanismos de neuroplasticidad en terapias de neurorehabilitación, objetivables por SPECT (López Roa, 2012).

Los hallazgos en las imágenes de SPECT y su concordancia con las alteraciones del MoCA implicaría la posible presencia de alteraciones disejecutiva por deterioro del córtex prefrontal (Raimondo et al., 2010). Este evento presenta características que se observaban en el paciente, tales como: dificultad de toma de decisiones, control de los impulsos, pérdida de inhibiciones, falta de atención, alteraciones del humor y estado de ánimo (Mujica Alfonso, 2011). Sin embargo, no poseemos imágenes previas al inicio del consumo del paciente por lo que no es posible saber la historia natural del deterioro cognitivo y si es causado únicamente por el consumo de sustancias, aunque su desarrollo normal y reserva cognitiva así lo señalan (Pedrero Pérez et al., 2014). Asimismo, es conocida la neuroprotección que imparte algunos de los medicamentos suministrados al paciente, como los antipsicóticos atípicos que recibía desde el inicio del tratamiento. Por lo que el efecto descrito en este trabajo resulta de la suma

de variables complejas difíciles de desvincular. Entre las posibles causas de mejoría se podría considerar: la falta de consumo durante meses, la disminución de procesos inflamatorios/reactivos (o incluso infecciosos) presentes al ingreso y la reducción de la dosis o suspensión de medicamentos.

Con respecto a las decisiones terapéuticas, a medida que el paciente iba adquiriendo habilidades cognitivas en la rutina diaria se vieron mejoras en los puntajes de severidad de consumo y la detección de la falta de control de impulsos y alteraciones del humor fueron afrontadas por estrategias de regulación de las emociones a partir del entrenamiento de *mindfulness* de la terapia dialéctica comportamental que ayudaron al ingreso a la etapa de cambio en el paciente. Existen datos que señalan que ambas terapias de tercera generación pueden producir cambios funcionales y estructurales en las redes neuronales relacionadas con la atención. Estos cambios son objetivables por pruebas de neuroimágenes, registros de electroencefalograma o pruebas neuropsicológicas (Hervás et al, 2016). Asimismo, se implementó la participación en talleres de prevención de recaídas y el sociolaboral en base a sus antecedentes de recaídas y conflicto laboral, que colaboraron a la mejoría en esas áreas, y a generar una estabilidad en los procesos adaptativos con la posibilidad de disminución de las dosis de medicamentos.

Los cambios evidenciados en el paciente ilustran cómo el desarrollo de dispositivos ambulatorios intensivos puede incidir sobre eventos neurodegenerativos como los causados por los TUS. Este trabajo aporta información para nuevas investigaciones en el área que apuntan a comparar la respuesta de pacientes con DCL y TUS en ensayos clínicos y a distintas terapias (Lázaro & Ostrosky-Solís, 2012).

Conclusión

Al ser el DCL una variable que conlleva riesgo de demencia y puede modificarse por procesos de plasticidad post lesional, su diagnóstico mediante el test de MoCA en pacientes con TUS puede ser una herramienta para el psiquiatra, que permite detectar la necesidad de exámenes neurológicos complementarios (como el SPECT) y la necesidad de intervenciones de rehabilitación cognitiva más personalizadas y de mayor efectividad.

Conflictos de intereses: los autores forman parte del personal de la institución privada donde se realiza el estudio.

Referencias bibliográficas

- Acosta López, Y., Puentes, P., & Henri, M. (2009). Perfil del mini-mental en policonsumidores de 25 a 50 años del área metropolitana de la ciudad de Barranquilla-Colombia. *Psicogente*, 12(22).
- Adamson, S. J., Kay-Lambkin, F. J., Baker, A. L., Lewin, T. J., Thornton, L., Kelly, B. J., & Sellman, J. D. (2010). An improved brief measure of cannabis misuse: The Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). *Drug and Alcohol Dependence*, 110(1-2), 137-143. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.02.017>
- Bagnati, P. (2017). *Evaluación neurocognitiva en adicciones*. Editorial Médica Panamericana.
- Barahona-Esteban, M. N., Villasán-Rueda, A., & Sánchez-Cabaco, A. (2014). Controversias y utilidad clínica del deterioro cognitivo leve (DCL). *International Journal of Developmental and Educational Psychology. Revista INFAD de Psicología*, 1, 47-54. <https://doi.org/10.17060/ijodaep/2014.n2.v1.004>
- Belén, M., & Garzón, P. (2021). *Implicaciones neuropsicológicas en adultos con adicción a sustancias psicoactivas* [Tesis de Maestría, Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador]. <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/7994>
- Berrio Cuartas, D. M., Hurtado Márquez, A. K., & Bovino, T. (2021). Características de un dispositivo ambulatorio intensivo en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 32(154), 38-48. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.114>
- Bush, B., Shaw, S., Cleary, P., Delbanco, T. L., & Aronson, M. D. (1987). Screening for alcohol abuse using the cage questionnaire. *The American Journal of Medicine*, 82(2), 231-235. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90061-1)
- Cancino, M., & Rehbein, L. (2016). Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Terapia Psicológica*, 34(3), 183-189. <https://doi.org/10.4067/s0718-48082016000300002>
- Conde, K., Giménez, P. V., & Cremona, M. (2018). Características de los Instrumentos de Tamizaje del Trastorno por Uso de Alcohol en Jóvenes Universitarios de Argentina. *Clínica y Salud*, 29(1), 27-33. <https://doi.org/10.5093/clysa2018a5>
- Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, J., & Bendeáz, L. (2013). Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? *Anales de La Facultad de Medicina*, 73(4), 321. <https://doi.org/10.15381/anales.v73i4.1032>
- Fagerström, K., & Furberg, H. (2008). A comparison of the Fagerström Test for Nicotine Dependence and smoking prevalence across countries. *Addiction*, 103(5), 841-845. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02190.x>
- Faur, R., Pavlovsky, F., Groisman, R., Gersberg, L., O'Reilly, C., Gargiulo, V., Sullivan, O., Mirelman, M., Guzmán, S., Jares, G., Zubillaga, M. G., Hurtado, A., Menéndez, V., Irazoqui, G., Braschi, M., Cisneros, V., Piazza, N. N., Puglisi, M. S. G., Habib, M., ... Segura, M. F. (2020). *El Dispositivo Pavlovsky para el tratamiento de los consumos problemáticos: Manual de trabajo*. Noveduc.
- Fredes, R. (2015). *Funciones ejecutivas y adicción a sustancias psicoactivas* [Tesis Doctoral]. Universidad Argentina de la Empresa.
- Frutos Alegría, M. T., Moltó Jordà, J. M., Morera Guitart, J., Sánchez Pérez, A., & Ferrer Navajas, M. (2007). Perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve con afectación de múltiples áreas cognitivas. Importancia de la amnesia en la distinción de dos subtipos de pacientes. *Revista de Neurología*, 44(08), 455. <https://doi.org/10.33588/rn.4408.2006438>
- Garcés-Viera, MV, & Suarez-Escudero JC. (2014). Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *CES Medicina*, 28(1), 119-132.
- González Martínez, P., Oltra Cucarella, J., Sitges Macià, E., & Bonete López, B. (2021). Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Revista de Neurología*, 72(08), 288. <https://doi.org/10.33588/rn.7208.2020626>

- Hervás, G., Cebolla, A., & Soler, J. (2016). Intervenciones psicológicas basadas en mindfulness y sus beneficios: estado actual de la cuestión. *Clínica y Salud*, 27(3), 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.clysa.2016.09.002>
- Holguin Zambrano, M., & Medina Quiroga, S. (2017). *Diagnóstico de deterioro cognitivo leve demencia Senil Alzheimer mediante la utilización de MMSE-MOCA* [Tesis de Maestría, Universidad Estatal de Milagro de Ecuador]. <http://repositorio.unemi.edu.ec/xmlui/handle/123456789/3650>
- Jufe, G. (2001). *Psicofarmacología práctica*.
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 844–858. <https://doi.org/10.1038/nrn2234>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
- Lázaro, J. C. F., & Ostrosky-Solís, F. (2012a). *Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas*. El Manual Moderno.
- Lopez Roa, L. M. (2012). Neuroplasticidad y sus implicaciones en la rehabilitación. *Univ. Salud*, 14(2), 197–204.
- Lorenzo Martínez, J. M. (2021). *Rehabilitación de personas con adicción a la cocaína desde un abordaje integrador Rehabilitación de personas con adicción a la cocaína desde un abordaje integrador* [Tesis de Maestría, Universidad de Alcalá]. <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/47867>
- Loureiro, C. C. de S., García, C., Adana, L., Yacelga, T., Rodríguez Lorenzana, A., & Maruta, C. (2018). Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) en América Latina: revisión sistemática. *Revista de Neurología*, 66(12), 397. <https://doi.org/10.33588/rn.6612.2017508>
- Magaquian, D., Delgado Ocaña, S., Perez, C., & Banchio, C. (2021). Phosphatidylcholine restores neuronal plasticity of neural stem cells under inflammatory stress. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02361-5>
- Miller, W. R., & Rollnick, S. (2012). *La entrevista motivacional: Preparar para el cambio de conductas adictivas*. Editorial Paidós Iberica..
- Mujica Alfonso, A. M. (2011). Nuevo objetivo en la mira de la neuropsiquiatría: el síndrome disejecutivo y disejecutividad. Hallazgos clínicos neurológicos y psiquiátricos. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 6(1), 7–10. <https://doi.org/10.5839/rcnp.2011.0601.02>
- Nestler E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(2), 119–128. <https://doi.org/10.1038/35053570>
- Pedrero Pérez, E. J., Rojo Mota, G., Ruiz Sánchez de León, J. M., Fernández Méndez, L. M., Morales Alonso, S., & Prieto Hidalgo, A. (2014). Reserva cognitiva en adictos a sustancias en tratamiento: relación con el rendimiento cognitivo y las actividades cotidianas. *Revista de Neurología*, 59(11), 481. <https://doi.org/10.33588/rn.5911.2014435>
- Pérez Gálvez, B., García Fernández, L., De Vicente Manzanaro, M. P., Oliveras Valenzuela, M. A., & Lahoz Lafuente, M. (2010). Spanish Validation of the Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10) / Validación española del Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10). *Health and Addictions/Salud y Drogas*, 10(1). <https://doi.org/10.21134/haaj.v10i1.35>
- Pérez-Palacio, A. C., Cadena-Villacrés, L. Á., Gómez-Cardona, oYuliza, Serna Moreno, I., & Vallejo-Quintero, Á. M. (2021). Consumo de SPA y sus efectos en la flexibilidad cognitiva en adolescentes: un estudio de revisión. *Revista Innovación y Desarrollo Sostenible*, 2(1), 43–56. <https://doi.org/10.47185/27113760.v2n1.44>
- Raimondo, E., Maisano, E., Diaz, H., Letcher, J., Poss, L., Morales, V., & Miroli, A. (2010). Estudio sobre las alteraciones de la perfusión cerebral valorado mediante SPECT cerebral, en pacientes usuarios de drogas de abuso. *Revista Argentina de Radiología*, 74(2), 141–146.
- Rojo Mota, G., Pedrero Pérez, E. J., Ruiz Sánchez de León, J. M., Llanero Luque, M., & Puerta García, C. (2013). Cribado neurocognitivo en adictos a sustancias: la evaluación cognitiva de Montreal. *Revista de Neurología*, 56(03), 129. <https://doi.org/10.33588/rn.5603.2012628>
- Sanchez Guayango, A. (2019). Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) frente al Mini Examen del Estado Mental (MMSE) para realizar el cribaje de deterioro cognitivo. *Boletín Psicoevidencias*, 53.
- Stagnaro, J., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S., Medina Mora, M., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., & Kessler, R. (2018). Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina. *Vertex Rev Arg Psiquiatr* 29(142), 275–299.
- Sullivan, J. T., Sykora, K., Schneidman, J., Naranjo, C. A., & Sellers, E. M. (1989). Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Addiction*, 84(11), 1353–1357. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x>
- Torreálba, F., Madrid, C., Contreras, M., & Gómez, K. (2017). Plasticity in the Interoceptive System. *Advances in experimental medicine and biology*, 1015, 59–74. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_4
- Tsoi, K. K. F., Chan, J. Y. C., Hirai, H. W., Wong, A., Mok, V. C. T., Lam, L. C. W., Kwok, T. C. Y., & Wong, S. Y. S. (2017). Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(9), 807.e17–807.e29. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.05.016>
- von Bernhardt, R., Bernhardt, L. E., & Eugénin, J. (2017). What Is Neural Plasticity?. *Advances in experimental medicine and biology*, 1015, 1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_1
- Viladrich, C., Gómez-Benito, J., & Idago, J. (2017). *Journal. Informação Psiquiátrica*, 228, 63–70.