

B10.T 4970

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA DE VALÈNCIA



En el día de hoy se ha procedido a la lectura de la tesis titulada:

RESPUESTAS SUBJETIVAS, FISIOLOGICAS Y EN LA ACTIVIDAD ELECTRICA
CEREBRAL ANTE UNA DOSIS DE COCAINA EN VARONES CON Y SIN
ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALCOHOLISMO

de D. JOSE MARTINEZ ROJA

que ha obtenido la calificación de SOBRESALIENTE CUM LAUDE

Firmado El Presidente del Tribunal, Dr. D. JUAN JOSE LOPEZ IBOR AÑITO

El Secretario, Dr. D. LUIS ROJO MORENO

El Vocal Dr. D. JOSE MIGNARD LOPEZ

El Vocal Dr. D. MIGUEL CASAS BRUGGÉ

El Vocal Dr. D. GABRIEL RUBIO VALLADOLID

Valencia 15 de ENERO de 2001

El Secretario del Tribunal

El Presidente

El Vocal

El Vocal

Firma del Alumno

El Vocal



UNIVERSITAT DE VALENCIA
Departament de Medicina

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA	
REGISTRE GENERAL	
ENTRADA	
25 OCT. 2000	
N.º	N.º 168652
HORA	12.22
OFICINA AUXILIAR NÚM. 9	

Avda Blasco Ibañez 15
46010 Valencia
Teléf 96-3864168
Fax 96-3864767

La Doctora D^a. Carmen Leal Cercós, Catedrática de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, y el Doctor D. Gaspar Cervera Martínez, Profesor Asociado de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral presentada por D. José Martínez Raga, con el título de "Respuestas subjetivas, fisiológicas y en la actividad eléctrica cerebral ante una dosis de cocaína en varones con y sin antecedentes familiares de alcoholismo", ha sido realizada bajo su dirección. Tras haberla examinado hacen constar su autorización para que se realicen los trámites conducentes a su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado a ocho de Marzo del dos mil.

Fdo.: Prof^a Dr^a Carmen Leal Cercós

Fdo.: Dr Gaspar Cervera Martínez

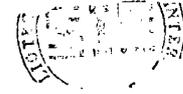
D. 1251333
L. 1251340



BID. T 4970

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA



**RESPUESTAS SUBJETIVAS, FISIOLÓGICAS Y EN LA ACTIVIDAD
ELÉCTRICA CEREBRAL ANTE UNA DOSIS DE COCAÍNA
EN VARONES CON Y SIN ANTECEDENTES FAMILIARES
DE ALCOHOLISMO**

Tesis que presenta el licenciado en Medicina y Cirugía

JOSÉ MARTÍNEZ RAGA para optar al grado de Doctor en Medicina

*Dirigida por la La Doctora D^a. Carmen Leal Cercós, Catedrática de
Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, y por
el Doctor D. Gaspar Cervera Martínez, Profesor Asociado de Psiquiatría de
la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.*

Valencia, Marzo del 2000

UMI Number: U602957

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U602957

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

AGRADECIMIENTOS

Un estudio de investigación nunca es posible sin la colaboración de diferentes personas, y sin duda el presente trabajo nunca hubiera sido posible sin la invaluable ayuda y el apoyo de compañeros, colegas y de distintos profesionales de los que he tenido el placer de aprender mucho y de compartir muchas horas de trabajo. A todos ellos les estoy enormemente agradecido.

En primer lugar, quiero agradecer a la Doctora Carmen Leal en su función de Directora de esta Tesis Doctoral por su paciencia y su apoyo en la materialización de este trabajo, así como al Doctor Gaspar Cervera quien además de Director de la Tesis Doctoral y amigo es el responsable de que “haya caído en el mundo de las drogas”.

Un agradecimiento muy especial va dirigido a la Fundación MAPFRE Medicina y en particular a los doctores José Manuel Gómez López y Ricardo Gutiérrez no solo por la beca para la realización de este estudio en el McLean Hospital y la Universidad de Harvard, sino también por haberme concedido todo tipo de facilidades.

También quisiera dar las gracias a todos aquellos investigadores con los que tuve el placer de trabajar en el Alcohol and Drug Abuse Research Center del McLean Hospital y la Universidad de Harvard. Al Dr Roger Weiss por ofrecerme la oportunidad de visitar el Hospital e iniciar unos valiosos contactos cuando aun era estudiante de Medicina. A los Profesores Jack Mendelson y Nancy Mello por invitarme a trabajar en su prestigioso centro. Al Dr Scott Lukas por integrarme en su equipo y permitirme realizar este estudio. A Michelle Sholar sin cuya ayuda práctica y su paciencia el estudio no se hubiera llevado a cabo. Por último, también quisiera mencionar a Elena Kouri, David Albeck, Jamie Wines, Arthur Siegel, Monika Eros-Sarnyai, Sara Orozco, y Xavi Lamas, por su colaboración.



R-896

A Laura

A mis padres

A mi abuelo "Colom"

Contenido

	<i>Pág.</i>
I. Introducción, antecedentes e importancia del tema	1
1. <i>La cocaína</i>	2
1.1. <i>Antecedentes históricos</i>	2
1.2. <i>La epidemia actual</i>	7
1.3. <i>Farmacología de la cocaína</i>	10
1.4. <i>Neurobiología de la cocaína</i>	14
2. <i>Los antecedentes familiares de alcoholismo y la susceptibilidad al abuso de sustancias psicoactivas</i>	18
3. <i>El registro de la actividad eléctrica cerebral en el estudio de los efectos de la cocaína</i>	23
3.1. <i>El electroencefalograma (EEG)</i>	24
3.2. <i>Los potenciales evocados relativos (PER)</i>	26
3.3. <i>El mapping topográfico cerebral</i>	28
3.4. <i>La actividad eléctrica cerebral en el estudio del alcohol y otras drogas de abuso</i>	29
3.5. <i>La actividad eléctrica cerebral y la cocaína</i>	32
II. Objetivos del Estudio	39
III. Material y método, diseño experimental y análisis de datos	42
1. <i>El Laboratorio de Neuropsicofarmacología Clínica</i>	43
2. <i>Diseño experimental</i>	45
3. <i>La muestra</i>	46
3.1. <i>Proceso de reclutamiento de los sujetos</i>	46
3.2. <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	47
3.3. <i>Los antecedentes familiares de alcoholismo</i>	51
3.4. <i>Estado de ánimo</i>	54
4. <i>Procedimiento</i>	55

5. Variables Dependientes	58
5.1. Variables Subjetivas	58
5.1.1. Las respuestas subjetivas a través del joystick	58
5.1.2. Las Escalas Analógicas Visuales (EAV)	60
5.1.3. El Addiction Research Center Inventory (ARCI)	61
5.2. Variables Fisiológicas	63
5.3. Monitorización de los niveles plasmáticos de cocaína	64
5.3.1. Extracción y preparación de las muestras de sangre	64
5.3.2. Análisis de las muestras	65
5.3.3. Determinación de la colinesterasa plasmática	66
5.4. Registro de la Actividad Eléctrica Cerebral	66
5.4.1. Registro de la actividad electroencefalográfica	66
5.4.2. Análisis de los potenciales evocados relativos (PER) P_{300}	67
5.4.3. Análisis estadístico de la actividad eléctrica cerebral	68
6. Administración de la cocaína	70
7. Los riesgos potenciales asociados con la participación en el estudio	72
7.1. Los riesgos potenciales del estudio	72
7.2. Procedimientos para minimizar los riesgos	73
7.3. Justificación de los riesgos del estudio	75
8. Análisis de los datos	76
IV. Resultados	79
1. Características de la muestra	80
2. Efectos subjetivos de la cocaína	84
2.1. Respuestas subjetivas obtenidas mediante el joystick	84
2.2. Respuestas en las Escalas Analógicas Visuales	86
2.3. Respuestas en el ARCI	99
3. Efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial	106
3.1. Efectos sobre la frecuencia cardíaca	106
3.2. Efectos sobre la presión arterial	108
4. Los niveles plasmáticos de cocaína y sus metabolitos	113
5. Efectos de la cocaína sobre la onda P_{300} de los potenciales evocados relativos (PER)	117

V. Discusión	133
1. <i>Los efectos subjetivos de la cocaína en los sujetos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo</i>	138
2. <i>Los niveles plasmáticos de cocaína y sus metabolitos</i>	143
3. <i>Los efectos cardiovasculares</i>	145
3. <i>Efectos sobre la onda P₃₀₀</i>	148
VI. Conclusiones	157
VII. Referencias	160
VIII. Apéndices	179
1. <i>Formulario utilizado para el screening telefónico de los sujetos</i>	182
2. <i>Formularios de consentimiento informado</i>	184
3. <i>Formularios relacionados con el examen físico</i>	193
4. <i>Cuestionarios utilizados para determinar los antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas de los sujetos participantes en el estudio</i>	201
5. <i>Cuestionarios de evaluación de los antecedentes étnicos</i>	213
6. <i>Formularios utilizados para determinar los antecedentes familiares de alcoholismo de los sujetos</i>	216
7. <i>Impreso de información sobre el estudio con la cita para acudir a la primera sesión experimental</i>	223
8. <i>Formulario para recoger los resultados del análisis toxicológico de orina</i>	225
9. <i>Impreso para recoger todas las evoluciones del estudio (Synopsis sheet)</i> ..	227
10. <i>Impreso para la recogida de las respuestas fisiológicas (presión arterial y frecuencia cardíaca) de los sujetos durante la sesión experimental</i>	229
11. <i>Impresos utilizados en el registro de los potenciales evocados relativos</i> ..	231
12. <i>Versión original en inglés, así como la versión traducida y validada al castellano del ARCI</i>	234
13. <i>Versión original en inglés y versión traducida al castellano de las escalas analógicas visuales utilizadas en el estudio</i>	239

I.

INTRODUCCIÓN,

ANTECEDENTES E

IMPORTANCIA

DEL TEMA



1. - LA COCAÍNA

1.1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La *cocaína o benzoilmetilecgonina* es una sustancia simpaticomimética y un potente anestésico local con efectos vasoconstrictores, así como un estimulante del sistema nervioso central. La cocaína es el principal alcaloide de la planta de coca, "*Erythroxylon coca*", un pequeño arbusto de entre uno y tres metros de altura que crece en las regiones subtropicales de América del Sur, en un amplio territorio que se extiende desde la Sierra Nevada en Santa Marta, Colombia, hasta las regiones amazónicas del Perú y Bolivia. Esta planta crece preferentemente en los valles cálidos de las laderas orientales de la cordillera de los Andes, a una altitud entre los 1500 y los 2000 metros sobre el nivel del mar, en un clima lluvioso sin cambios extremos de temperatura. El contenido de cocaína en las hojas de la planta de coca oscila entre el 0.25% y el 1.5%, de modo que las hojas pueden contener una media de 6 a 10 miligramos/gramo de cocaína.

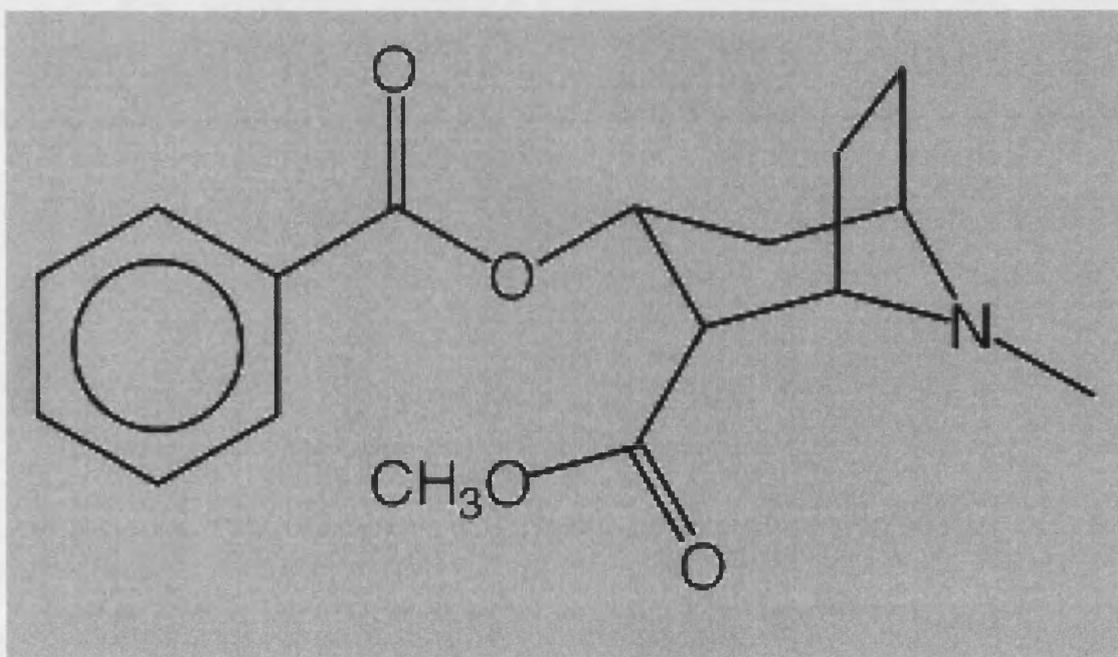
Las hojas secas de la planta de coca han venido siendo utilizadas, generalmente mascadas, por los indígenas de Perú y Bolivia, y en menor medida por los indígenas de Colombia y Ecuador desde hace al menos 15 siglos (Plowman, 1981). Estudios arqueológicos han revelado que su utilización por parte de los pueblos Andinos se remonta al menos al siglo VI (Petersen, 1977). Los Incas se referían a la planta de coca como un "regalo del Dios Sol", considerándola como un símbolo de divinidad, un objeto de culto y adoración. Durante la época de máximo esplendor del imperio Inca (siglos XI-XV) su

consumo tenía un carácter sagrado, de tal modo que su uso estaba restringido para ceremonias de tipo religioso. Por otro lado, es sabido que la planta de coca era utilizada como una medicina desde tiempos antiguos. Uno de sus usos primitivos era como anestésico local y analgésico durante las trepanaciones (Grinspoon y Bakalar, 1981). Con el declive del imperio Inca, la hoja de coca perdió gran parte de su significado sagrado, produciéndose a su vez una generalización de su consumo. Los Incas consumían la coca fundamentalmente mascando las hojas mezcladas con un aditivo calcáreo o ceniza vegetal, con el fin de alcalinizar y convertir la cocaína en una forma no-ionizada y soluble en lípidos que facilita la absorción y la biodisponibilidad en general de la cocaína por la mucosa oral (Kleber, 1988). Tomada de esta forma, el sujeto lograba niveles plasmáticos elevados que le producían una importante estimulación, y por lo general los mismos efectos mentales que los de su principio activo, la cocaína, si bien éstos son menos intensos y más sostenidos. La estimulación así producida no es muy diferente de la que aparece tras dosis elevadas de cafeína.

La actitud de los conquistadores españoles hacia la coca fue ambigua y en cierta forma contradictoria. Por una parte la Iglesia estaba claramente opuesta a su consumo, ya que la consideraban como un símbolo de la idolatría y de las supersticiones de los indios, así como una barrera a la conversión religiosa. Sin embargo, al mismo tiempo, los conquistadores reconocieron que la coca era importante para la salud y la motivación de los indios del altiplano Andino. En esta misma línea, el monarca Felipe II, en un manifiesto real fechado en 1569, decretó el hábito de mascar coca como esencial para el bienestar y la salud de los indios Andinos, mientras que al mismo tiempo urgía a los misioneros a que terminaran con el uso idolátrico de la planta (Petersen, 1977; Weiss et al, 1994).

A pesar de las reconocidas propiedades estimulantes de las hojas de coca, hasta mediados del siglo XIX éstas no llegaron a alcanzar en Europa la popularidad alcanzada por estimulantes tales como el te o el café, probablemente debido a que la psicoactividad de las hojas de coca se perdía en el largo viaje transoceánico desde América del Sur (Byck, 1974). De hecho, su psicoactividad prácticamente se pierde del todo al cabo de unos seis meses. La experiencia europea se remonta a poco más de 100 años, a 1855, año en que un químico alemán, Friedrich Gaedecke extrajo el ingrediente activo de la hoja de coca, que denominó *eritroxilina*. Posteriormente, otro químico alemán, Albert Niemann, aisló de nuevo el componente activo de la planta de coca, dándole su nombre definitivo de *cocaína*. Lossen, en 1865, estableció su fórmula química como $C_{17}H_{21}NO_4$ (figura 1), de acuerdo con la nomenclatura reconocida actualmente (Hawks, 1977; Brain y Coward, 1989).

FIGURA 1. - ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA MOLÉCULA DE COCAÍNA.



El interés por la cocaína se generalizó rápidamente, y diversos productos que adquirieron una gran popularidad en aquella época incluían la cocaína entre sus ingredientes activos. Así, por ejemplo, en 1863, un químico corso, Angelo Mariani creó un vino de coca, al que llamó “Vin Mariani”. Este tónico fue enormemente exitoso y fue ensalzado por personajes notables de la época como el Papa León XIII, el Zar de Rusia, el presidente Estadounidense William McKinley, el inventor Thomas Alba Edison o el escritor Emile Zola (Johanson y Fischman, 1989; Karch, 1989). Más adelante, en 1886, apareció la Coca-Cola[®] cuyo principal componente activo era la cocaína hasta que en 1903 fuera sustituida por la cafeína, a pesar de que hojas de coca descocainizadas siguen estando incluidas entre los “ingredientes naturales” de la bebida (Musto, 1991).

Sin duda, toda esta publicidad influyó en Sigmund Freud, quien entre 1884 y 1887 publicó cinco trabajos sobre la coca y la cocaína que tuvieron una enorme repercusión en la clase médica de aquellos días. El más famoso de estos trabajos fue el libro titulado “Über Coca”, publicado en 1884 y en el que brevemente describía la planta y revisaba la historia de la cocaína al mismo tiempo que resaltaba sus usos terapéuticos. Freud distinguió las siguientes indicaciones terapéuticas de la cocaína: (a) como un estimulante, (b) para los trastornos digestivos, (c) para la caquexia, (d) en el tratamiento de la adicción al alcohol y la morfina, (e) en el tratamiento del asma, (f) como un afrodisíaco, y (g) como un anestésico local (Petersen, 1977; Musto, 1991). La última de estas indicaciones, como anestésico local, ha resultado ser la única propiedad de utilidad médica de la droga que continúa vigente en la actualidad. Aunque fue Freud quién inició los trabajos en este área, la aportación definitiva es debida a otro médico Vienés, Carl Koller, quien realizó los

trabajos que condujeron a la demostración de su utilidad como anestésico oftálmico. A finales del siglo XIX la cocaína aparecía en un gran variedad de medicinas patentadas, desde gotas para los dolores de muelas hasta remedios para las hemorroides. Sin embargo, primero en Estados Unidos y con posterioridad en Europa su popularidad empezó a declinar.

Al generalizarse el consumo de cocaína, se hizo cada vez más patente que no había sido analizada en profundidad, para todos los usos terapéuticos que se le habían atribuido. Pronto se cuestionó la utilización de la cocaína para las patologías psiquiátricas. A finales de los 1880, Freud, así como otros médicos que habían hecho proselitismo de la cocaína como una droga útil para todos los fines y remedios, modificaron su opinión y sus creencias a la luz del cada vez mayor número de informes de abuso y dependencia. Al mismo tiempo, el empleo fuera del ámbito médico del consumo de cocaína fue incrementando rápidamente. De este modo, hacia 1910, la cocaína se había convertido en la droga más odiada y temida. Todo esto condujo a la aprobación en 1914 de la “Harrison Narcotics Act” por el Congreso de los Estados Unidos, que ilegalizaba la distribución de cocaína excepto para su prescripción médica (Brain y Coward, 1989; Weiss et al, 1994).

Entre 1920 y finales de 1960, el consumo de cocaína en Europa y en los Estados Unidos disminuyó enormemente, probablemente debido a una combinación de factores. Por una parte la gran publicidad adversa sobre los efectos de la droga, y por otro lado una legislación que decretaba ilegal su uso, fueron sin duda factores determinantes. Además, en 1933 se describieron las propiedades clínicas de las anfetaminas, a pesar de que estas sustancias fueron sintetizadas por primera vez en 1887, con lo que se hacía accesible un

estimulante de características bastante similares a la cocaína que era más barato y de más larga duración (Sánchez-Ramos, 1993). Únicamente una pequeña minoría de músicos de jazz, actores y otros miembros de la “modernidad” cultural continuaron consumiendo la cocaína (Petersen, 1977). La situación ilegal y el alto precio de la cocaína hizo de ella una droga cara, de élite, para una minoría de alto nivel económico. En la décadas de 1960 y 1970 el consumo de esta droga volvió a aumentar de nuevo, de forma rápida y extensa, hasta llegar a alcanzar niveles epidémicos en los años ochenta y noventa.

1.2.- LA EPIDEMIA ACTUAL

Durante los años setenta, todas las lecciones sobre las consecuencias del consumo de cocaína de principios de siglo parecieron totalmente olvidadas, haciéndose el consumo de la droga de nuevo enormemente popular. De hecho, en 1980, la cocaína fue descrita como una sustancia euforizante, no-adictiva y relativamente segura (Grinspoon y Bakalar, 1980) y las descripciones históricas de la dependencia a la cocaína (Lewin, 1924; Maier, 1926) fueron rechazadas como exageraciones moralistas. La falta de investigaciones clínicas modernas sobre la capacidad adictiva de la cocaína fueron malinterpretadas como una prueba de que la cocaína carecía de potencial adictivo. Así, en el DSM-III (American Psychiatric Association, 1978) la cocaína no aparecía como una droga capaz de producir dependencia, mientras que el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) ya incluía el síndrome de dependencia a la cocaína. Durante las dos últimas décadas el gran aumento en el consumo de cocaína trajo consigo importantes y graves consecuencias sociales, económicas, y médicas (Kozel y Adams, 1986; Warner, 1993), y continúa siendo

un grave problema para la salud pública durante los noventa, tanto en los Estados Unidos (Regier et al,1990; Johnston et al, 1994) como en Europa (Strang et al, 1993; Pickering y Stimson, 1994). En esta línea, observadores especializados de diversos países coinciden en señalar la epidemia actual de abuso de cocaína como la más grave y larga de la historia. De este modo, el consumo de cocaína ha sido relacionado con importantes consecuencias adversas para la salud, complicaciones neuropsiquiátricas, como por ejemplo epilepsia, movimientos involuntarios, accidentes cerebrovasculares, episodios depresivos o trastornos psicóticos (Pascual Leone et al, 1991b; Miller et al, 1992; Warner, 1993), complicaciones respiratorias (v.gr. parada respiratoria o edema pulmonar), cardiovasculares (v.gr. hipertensión, arritmias, infarto de miocardio, shock o muerte súbita) o toco-ginecológicas (placenta previa, abortos espontáneos, retraso del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas, o retraso psicomotor en el neonato (Chasnoff et al, 1989; Brody et al, 1990; Warner, 1993). Además, el consumo de esta sustancia estimulante ha sido relacionado con un mayor riesgo de transmisión para el virus de la inmunodeficiencia humana (Darke, 1992; Bolinches Claramonte et al, 1994).

En 1988, alrededor de 2.9 millones de estadounidenses refirieron consumo de cocaína en el último año y más de ocho millones manifestaron haber consumido esta droga al menos una vez a lo largo de su vida (DHHS, 1989). Posteriormente el informe nacional sobre consumo de drogas de 1990 del National Institute of Drug Abuse (NIDA, 1991) informó que el 11% de americanos mayores de 12 años y el 7% de adultos entre 18 y 34 años habían consumido cocaína durante el año anterior (NIDA, 1991). El número de dependientes en 1991 se estimaba entre 650000 y 850000 individuos. En 1993, el 4.7% de adultos jóvenes (19-28 años de edad) manifestaron haber consumido esta droga durante el

año anterior (Johnston et al, 1994) y se estimó que el 12.5% de adultos de edades comprendidas entre los 18 y los 25 años habían consumido cocaína al menos en una ocasión (SAMHSA, 1994).

En Europa, la introducción y expansión del consumo de cocaína ha seguido una pauta similar, si bien lo ha hecho más tardíamente que en Estados Unidos. Informes llevados a cabo en distintos países europeos durante finales de la década de los '80 mostraron prevalencias de consumo de cocaína a lo largo de la vida que oscilaban entre el 1% y el 6% (Pickering y Stimson, 1994). Por lo general, el consumo de esta droga no ha alcanzado las proporciones ni ha tenido las repercusiones sociales o médicas que en su momento se observaron en Estados Unidos.

En el caso de España, ante las muchas dificultades para valorar de manera adecuada los niveles de consumo de drogas y sus problemas asociados, los datos provienen fundamentalmente de indicadores indirectos. De este modo, en los últimos años se ha observado un aumento de las urgencias relacionadas con la cocaína (Camí et al, 1987; Domingo-Salvany et al, 1993). Además, durante la segunda mitad de la década de los ochenta se produjo un aumento extraordinario de la circulación y de la disponibilidad de la cocaína, así como otros indicadores indirectos (personas detenidas por tráfico de cocaína, número de decomisos de esta droga, cantidades de cocaína decomisadas) (Barrio et al, 1993; Barrio Anta et al, 1993). De hecho, en 1991, en España se decomisó más cocaína que en cualquier otro país europeo, representando casi la mitad del total de la cocaína incautada en toda la Europa Occidental (SCE, 1992). Por otro lado, según encuestas realizadas en población general, en el bienio 1989-1990 entre un 3.3-5.4% de los españoles mayores de

14 años manifestó que había probado cocaína alguna vez, entre un 1.7-2.9% la había consumido durante los seis meses anteriores al estudio y entre el 0.6-1.6% la había consumido durante el mes anterior (Alvárez et al, 1989; Generalitat de Catalunya, 1991). Las diferentes encuestas revelaron que los máximos niveles de consumo se daba en varones en el segmento de edad de 18-29 años (Barrio Anta et al, 1993). Por lo general, en nuestro país la mayoría de consumidores de cocaína lo hacen fundamentalmente de forma esporádica, durante los fines de semana, en cantidades moderadas y por la vía intranasal (Barrio Anta et al, 1997).

1.3.- FARMACOLOGÍA DE LA COCAÍNA

La cocaína es consumida por los seres humanos a través de distintas vías de administración, entre las que se incluyen la intranasal, la endovenosa, la oral y la fumada. La forma tradicional de consumo de los indios de la región Andina es mascando las hojas de coca. La cocaína es extraída de las hojas de coca cuando dichas hojas, mezcladas con una substancia alcalina, son mascadas o chupadas (Fischman, 1988). Otras vías de consumo más frecuentemente utilizadas en nuestro medio son la intravenosa, la fumada (en base-libre o en crack) y la intranasal (esnifada).

La cocaína es vendida generalmente como una sal soluble en agua, el clorhidrato de cocaína, adecuada para ser inyectada o esnifada, y se descompone al ser calentada. La droga puede ser fumada, si bien no esnifada o inyectada, únicamente cuando es alterada químicamente para dar lugar a la cocaína en base-libre, que a su vez puede ser mezclada

con bicarbonato sódico dando lugar al “crack”. La cocaína fumada constituye la forma más rápida de entrada en la circulación cerebral (aproximadamente entre 6 y 8 segundos) (Paly et al, 1982). Al ser inyectada por vía intravenosa, la droga alcanza el cerebro en aproximadamente el doble de tiempo que al ser fumada, lo que refleja el mayor tiempo de tránsito a través del circuito sanguíneo pulmonar primero y sistémico después (Warner, 1993). Tras la administración intranasal, los cambios en el estado de ánimo y en la euforia son percibidos a los 3-5 minutos, obteniéndose el pico de los niveles plasmáticos aproximadamente a los 30-60 minutos (Jatlow, 1987; Fischman, 1988; Foltin et al, 1995). Por otro lado, a pesar de que el uso de crack o de cocaína en base libre se ha convertido en una forma muy popular de consumo de cocaína, la vía intranasal continúa siendo la más frecuentemente utilizada. De hecho, datos del “National Household Drug Survey” muestran que el 90% de consumidores de cocaína la han esnifado, siendo ésta la vía más frecuente de administración (NIDA, 1991). De modo similar, diversas publicaciones indican que tanto en España como en el resto de Europa la vía intranasal es también la más utilizada, mientras que la vía endovenosa es usada casi exclusivamente por los pacientes politoxicómanos (Hartnoll, 1992; Barrio Anta et al, 1997).

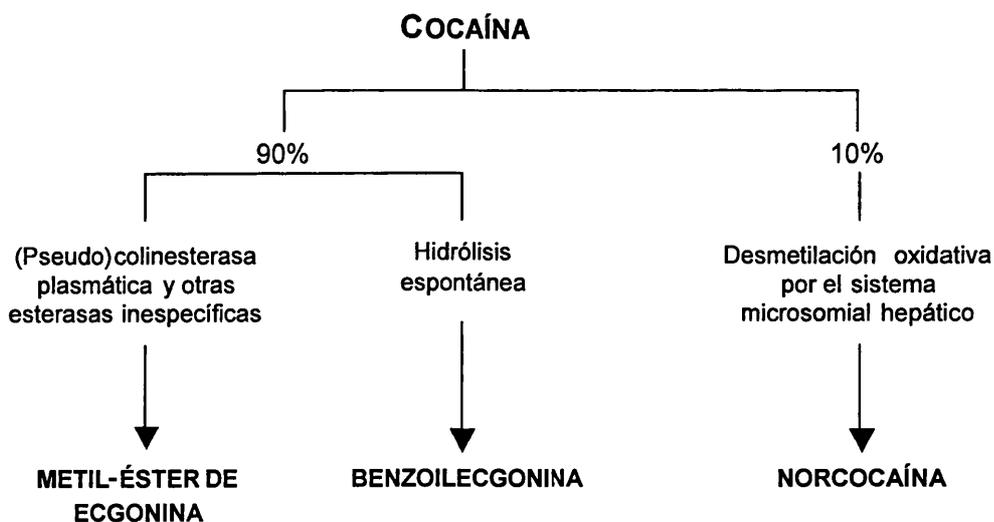
La cocaína o benzoil-metil-ecgonina es un éster del ácido benzóico y una base que contiene nitrógeno. Se trata de un alcaloide bicíclico con varios grupos funcionales (éster-carboxilo, éster-benzoato y N-metilo) que son susceptibles a la biotransformación. La vida media biológica de la cocaína en plasma es de aproximadamente 60-90 minutos tras la administración intravenosa, mientras que es significativamente más larga (hasta 5 horas) tras el consumo intranasal (Benowitz, 1993). La hidrólisis enzimática rápida a través de las esterasas plasmáticas (incluyendo la pseudocolinesterasa) y las esterasas hepáticas da

lugar al metil-éster de ecgonina (Stewart et al, 1979), mientras que la benzoilecgonina es un producto de la hidrólisis espontánea (no enzimática) a pH fisiológico en sangre (Inaba, 1989; Stewart et al, 1979). Aproximadamente el 90% de la cocaína es metabolizada en metil-éster de ecgonina y en benzoilecgonina; ambos metabolitos parecen ser relativamente inactivos en comparación con la cocaína. Las concentraciones urinarias de estos dos productos han sido usadas como marcadores del consumo de cocaína; menos de un 5% de la cocaína es excretada de forma inalterada en orina. La metabolización oxidativa a través del sistema microsomial hepático da lugar a norcocaína, un metabolito activo y potencialmente tóxico y que constituye menos del 10% de los productos del metabolismo de la cocaína en humanos (figura 2) (Kloss et al, 1983; Roberts et al, 1991). De hecho, Farré y colaboradores (1993) describieron unos niveles plasmáticos máximos de cocaína y sus metabolitos, benzoilecgonina, metil-éster de ecgonina y norcocaína de 225.9 ± 80.7 , 778.0 ± 388.4 , 129.8 ± 80.8 y 1.5 ± 1.4 ng/ml, respectivamente tras una dosis intranasal de 100 mg de cocaína (Farré et al, 1993). Por lo tanto, aunque la norcocaína es el metabolito más activo, su concentración en plasma es tan reducida que es improbable que pueda contribuir a los efectos farmacológicos de la cocaína.

En general, los efectos fisiológicos y subjetivos de la cocaína están bien correlacionados con los niveles plasmáticos de la cocaína, a pesar de que los efectos cardiovasculares y subjetivos declinan más rápidamente que las concentraciones plasmáticas (Javaid et al, 1978). Las colinesterasas (o pseudocolinesterasas), que se encuentran fundamentalmente en hígado y plasma, juegan un papel fundamental en el metabolismo de esta droga estimulante (Inaba et al, 1978; Stewart et al, 1979; Devenyi, 1989). La actividad de las colinesterasas se determina mediante la medición del porcentaje

de inhibición de la enzima por el substrato dibucaína; los resultados son convertidos en un número o coeficiente de dibucaína (Kalow y Genest, 1957), un test clínico que se usa para identificar individuos con una atípica succinilcolina. Se ha sugerido que los individuos con una menor actividad de las colinesterasas podrían metabolizar la cocaína más lentamente (Jatlow et al, 1979; Stewart et al, 1979), prolongándose por lo tanto sus efectos y aumentando la respuesta farmacológica a la droga. También se ha postulado que las personas con un déficit de la pseudocolinesterasa, o incluso con niveles plasmáticos de colinesterasa más bajos, dentro de los márgenes de normalidad, podrían ser más sensibles a la toxicidad de la cocaína (Hoffman et al, 1992). Sin embargo, hasta la actualidad no existen estudios que hayan evaluado hasta que punto las respuestas a la cocaína varían en función de una alteración en la actividad de la colinesterasa.

FIGURA 2. - VÍAS METABÓLICAS DE LA COCAÍNA.



1.4.- NEUROBIOLOGÍA DE LA COCAÍNA

La cocaína produce una estimulación breve, dosis dependiente, y una elevación del estado de ánimo, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Los efectos subjetivos inmediatos que aparecen tras una dosis de cocaína consisten en un profundo bienestar acompañado de claridad mental, elevación del humor, de la energía y del estado de alerta, incremento de la autoconfianza, y de las autopercepciones de mayor fortaleza y de capacidad de acción. En definitiva, el individuo experimenta una subjetiva exageración de sus capacidades y habilidades, así como de todas las sensaciones placenteras normales (Van Dyke, 1982; Fischman, 1988; Gawin, 1991; Withers, 1995). Sin embargo, el efecto subjetivo más importante asociado al uso repetido de la droga es una intensa euforia que es experimentada como una intensa “llamarada” de placer que dura varios segundos y que viene seguida por una euforia persistente pero de menor intensidad. Estos efectos subjetivos aparecen de forma casi inmediata y son perfectamente objetivables tras la administración de una dosis de 100 mg de cocaína intranasal, si bien ocurren independientemente de la vía de administración.

El uso repetido de cocaína conlleva el desarrollo de tolerancia a la euforia y a la mayoría de efectos sobre el SNC, así como el desarrollo de tolerancia parcial hacia los efectos cardiovasculares. El uso continuado de la cocaína ha sido explicado en función de la intensidad de estos efectos subjetivos y del desarrollo de tolerancia. Este patrón se refleja en el modelo animal con la observación de la tendencia que presentan los animales de experimentación para auto-administrarse cocaína hasta sufrir a una toxicidad grave o incluso la muerte (Deneau et al, 1969; Johanson y Fischman, 1989).

La cocaína, como otros estimulantes de elevado potencial de abuso, activan los tractos mesolímbicos y/o mesocorticales dopaminérgicos, particularmente a nivel del núcleo accumbens, para generar euforia (Gawin y Ellinwood, 1988; Withers, 1995). De hecho, la dopamina es considerada ampliamente como el neurotransmisor más importante en la producción de los efectos subjetivos de la cocaína (Koob, 1992; Woolverton y Johnson, 1992; Graham et al, 1995). A corto plazo, la cocaína bloquea la recaptación de dopamina en la sinapsis, conllevando a su vez un aumento en las concentraciones sinápticas de dopamina y la subsecuente potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica. Por otro lado, hay evidencias que sugieren que con el uso continuado de la droga se produciría una depleción de dopamina en las terminaciones nerviosas (Dackis y Gold, 1985; Ritz et al, 1987; Kosten, 1990), lo cual parece mediado por una supersensibilidad compensatoria de los receptores postsinápticos, y sería responsable de un intenso “craving” de cocaína (Dackis y Gold, 1985; Dackis et al, 1987).

Esta activación de la dopamina para producir euforia no parece ser exclusiva de la cocaína. Hay cada vez más datos que sugieren que una diversidad de drogas de abuso pertenecientes a distintas clases farmacológicas comparten la capacidad de la cocaína de estimular la neurotransmisión de la dopamina a nivel mesolímbico. De este modo, se ha descrito que, si bien mediante diferentes mecanismos, este efecto lo producen: la amfetamina, la metanfetamina, el metilfenidato, el cannabis, el fentanilo, la nicotina, la metadona, la morfina, la heroína, la fenciclidina, y quizá más importante para el presente estudio, el alcohol. Todas estas drogas estimulan la actividad dopaminérgica central, particularmente a nivel del núcleo accumbens (Wise y Borzath, 1987; DiChiara y Imperato, 1991; Robinson y Berridge, 1993; DiChiara, 1995; Dettling et al, 1995; Pidoplichko et al,

1997; Tanda et al, 1997). De hecho, se ha sugerido que el alcohol a dosis bajas y moderadas estimula la liberación de dopamina a nivel del estriado, mientras la administración crónica de alcohol provoca cambios en los receptores dopaminérgicos a nivel del estriado y del núcleo accumbens (Lucchi et al, 1983; DiChiara y Imperato, 1991; Koob, 1992; Koob y Weiss, 1992). Este mecanismo de acción común de drogas tan diversas sería consistente con la hipótesis de que la estimulación de la neurotransmisión dopaminérgica mesocorticolímbica mediaría, al menos parcialmente, las propiedades de refuerzo de múltiples drogas con capacidad adictiva, y que las neuronas mesolímbicas serían la vía final común de muchas sustancias, incluso cuando su lugar de acción inicial estuviese en tractos nerviosos completamente diferentes (Wise, 1987; Koob, 1992; Robinson y Berridge, 1993). Este modelo, por ejemplo, permite explicar la sumación de efectos eufóricos de la morfina y la anfetamina o de la heroína y la cocaína. Así mismo, puede ayudar a explicar que los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo presenten no solo un mayor riesgo para desarrollar alcoholismo, sino también un mayor riesgo para desarrollar otros trastornos por uso de sustancias psicoactivas, tal como puede ser el caso del abuso o dependencia a la cocaína.

Junto con los efectos sobre el sistema dopaminérgico, la cocaína también bloquea la recaptación presináptica de noradrenalina en el sistema nervioso central y autonómico, con lo que incluso tras una sola dosis, se produce un exceso de este neurotransmisor a nivel de los receptores postsinápticos. Con ello se potencia la actividad del sistema nervioso simpático, lo que a su vez provoca vasoconstricción, un incremento agudo de la presión arterial y taquicardia; así como también puede producir hipertermia y midriasis (Cregler y Mark, 1986; Schindler et al, 1995). A su vez, tiene lugar una inhibición de la recaptación

de serotonina, lo que conlleva una mayor cantidad de serotonina disponible en la sinapsis para la actividad presináptica (Kosten, 1990). De hecho, la serotonina parece tener un importante papel regulador sobre la liberación de dopamina y sobre las propiedades de refuerzo de esta droga (Carroll et al, 1990; Withers et al, 1995). La cocaína también da lugar a un aumento de la sensibilidad de los receptores catecolaminérgicos y así mismo afecta la neurotransmisión de histamina, acetilcolina y fenetilamina; y si bien no actúa directamente sobre los receptores encefalinérgicos, podría influir indirectamente sobre estos sistemas (Johanson y Fischman, 1989; Gawin, 1991). Sin embargo, ninguna de las acciones descritas de estos neurotransmisores puede ser responsable por si sola de la euforia causada por la cocaína, ya que cada una de ellas también es producida por otros agentes farmacológicos que no inducen euforia, no son autoadministrados por animales, y no son abusados por humanos (Gawin y Ellinwood, 1988). Por lo tanto, tiene que ser la compleja interacción de todos los cambios neuroquímicos mencionados la que da lugar a las sensaciones de intensa euforia.

2. - LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALCOHOLISMO Y LA SUSCEPTIBILIDAD AL ABUSO DE SUBSTANCIAS PSICOACTIVAS

La relación entre la existencia de antecedentes familiares de alcoholismo y una mayor susceptibilidad para desarrollar abuso o dependencia al alcohol ha sido ampliamente documentada a lo largo de las últimas décadas en numerosos estudios. Los resultados de estudios de gemelos, estudios de adopción y estudios de familias, independientemente del país donde se llevaron a cabo, han indicado que los individuos con antecedentes familiares de alcoholismo presentan un riesgo entre tres y cinco veces superior de desarrollar alcoholismo que los sujetos sin tales antecedentes familiares (Cloninger et al, 1981; Goodwin, 1985; Schuckit, 1987; Merikangas, 1990; Schuckit y Smith, 1996; Prescott y Kendler, 1999). El modo de transmisión parece ser complejo y multifactorial, tal como ocurre con la mayoría de trastornos psiquiátricos, y es probablemente la interacción de factores biológicos y ambientales lo que da el nivel final de riesgo (Cadoret et al, 1995; Schuckit, 1994b; Kendler et al, 1995; Johnson et al, 1998). Sin embargo, los mecanismos de predisposición al abuso o dependencia al alcohol parecen claramente diferenciados de los de la vulnerabilidad a los trastornos afectivos, a los trastornos de la conducta alimentaria, al trastorno antisocial de la personalidad y al de otras patologías psiquiátricas (Hesselbrock et al, 1985; Kendler et al, 1995).

El patrón de transmisión más probable parece producirse bien mediante un modelo poligénico y/o bien mediante un modelo de transmisión autosómica dominante con

expresión incompleta (Devor y Cloninger, 1989; Schuckit, 1994b; Agarwal, 1997). El gen del receptor dopaminérgico D₂, el denominado DRD₂, y especialmente el alelo TaqI-A1 ha sido asociado con la dependencia al alcohol (Blum et al, 1990; Uhl et al, 1993; Noble, 1998). Se ha sugerido también una asociación del alelo TaqI B (B1) del gen DRD₂ con el abuso de alcohol y drogas psicoestimulantes como la cocaína o las anfetaminas (Noble, 1998). Sin embargo, estudios recientes han aportado resultados contradictorios a este respecto (Edenberg et al, 1998). Por otro lado, el sistema opioide endógeno a través del gen del receptor μ (OPRM1) también ha sido asociado con el síndrome de dependencia al alcohol y otras drogas como la nicotina, el cannabis, las anfetaminas o la cocaína (Kranzler et al, 1998). También se ha sugerido una posible vinculación del gen promotor del transporte de la serotonina en la desarrollo de abuso crónico de alcohol (Little et al, 1998).

La mayor vulnerabilidad a desarrollar abuso o dependencia al alcohol que presentan los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo se ha explicado en función de una menor intensidad de su respuesta fisiológica y subjetiva, y por lo tanto del menor refuerzo positivo que experimentan a dosis moderadas de alcohol (Pollock et al, 1986; Lex et al, 1988; Lukas et al, 1989; Ehlers y Schuckit, 1991; Pollock, 1992; Schuckit, 1994a; Schuckit y Smith, 1997; Porjesz et al, 1998). Se postula que al presentar una respuesta atenuada a los efectos del alcohol, y por lo tanto sentirse menos intoxicados, los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo presentarían una tendencia a consumir mayores cantidades para obtener efectos similares a los experimentados por individuos sin dichos antecedentes. De este modo carecerían de uno de los numerosos posibles signos internos de alarma y podrían tener más difícil la utilización de referencias sutiles que les indicaría

cuando parar de beber antes de estar demasiado embriagados. Mientras que estos sujetos podrían sentir relativamente pocos efectos después de haber consumido entre tres y cinco bebidas, también podrían embriagarse más rápidamente tras superar un determinado nivel de consumo de alcohol. Estos niveles más altos de consumo podrían contribuir al desarrollo de tolerancia conductual y farmacológica, lo que a su vez conllevaría la necesidad de dosis cada vez más elevadas de alcohol para alcanzar la intoxicación. Con el fin de determinar el valor predictivo de una respuesta atenuada al alcohol como un factor de vulnerabilidad para desarrollar abuso o dependencia al alcohol, Schuckit y colaboradores han llevado a cabo una serie de estudios de seguimiento en el que evaluaron la relación entre la respuesta a una dosis específica de alcohol en 450 individuos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo y el posterior desarrollo de abuso o dependencia al alcohol tras un período de ocho años de seguimiento (Schuckit, 1994a; Schuckit y Smith, 1996 & 1997). En dichos estudios la existencia de antecedentes familiares de alcoholismo se asociaba con un riesgo tres veces superior de desarrollar un trastorno por uso de alcohol. El mayor riesgo de desarrollar abuso o dependencia al alcohol también se asociaba con una menor respuesta al alcohol. Así mismo, entre los sujetos que desarrollaron abuso o dependencia al alcohol aquellos con antecedentes familiares también presentaban mayores tasas de abuso o dependencia a sustancias psicoestimulantes.

Si bien múltiples estudios sugieren una relación entre los antecedentes familiares de alcoholismo y la mayor vulnerabilidad a desarrollar abuso o dependencia al alcohol, existen pocos datos sobre la relación entre dichos antecedentes familiares y la vulnerabilidad a otras drogas de abuso. Sin embargo, hay evidencias de un mecanismo fisiológico común heredable, responsable de una mayor susceptibilidad para el abuso o dependencia a

substancias psicoactivas, en individuos expuestos (Dinwiddie y Reich, 1993; Cadoret et al, 1995; Bierut et al, 1998). De este modo, Miller y colaboradores (Miller et al, 1989a y 1989b) hallaron que el 51% de 114 pacientes dependientes de cocaína presentaban antecedentes familiares de alcoholismo. En otro estudio, Wallace (1990) describió que el 61% de 61 pacientes dependientes de cocaína-crack presentaban antecedentes familiares de alcoholismo. Los resultados de una encuesta de 744 universitarios varones indicaron que el abuso de sustancias psicoactivas era más prevalente entre los estudiantes en los que algún familiar de primer o segundo grado presentase un diagnóstico de dependencia al alcohol según los criterios del DSM-III-R (McCaul et al, 1990). Una conclusión similar se obtuvo en un estudio con una muestra de adolescentes (Zarek et al, 1987). Además, Rounsaville y colaboradores (Rounsaville et al, 1991), en un amplio estudio de familia en el que se utilizaron como criterios diagnósticos, los “Research Diagnostic Criteria”, observaron tasas sustancialmente más altas de alcoholismo, abuso de drogas, trastorno antisocial de la personalidad y depresión mayor entre los parientes de primer grado de los pacientes dependientes a opiáceos que en los parientes de los controles normales. En un estudio posterior se describió que aquellos individuos cuyo padre presentaba una historia de abuso de alcohol o drogas presentaban una mayor tendencia a haber consumido cocaína, heroína u otras drogas de abuso, y de haber consumido alcohol a diario durante el año anterior que aquellos otros individuos sin los mencionados antecedentes familiares; así mismo, un mayor número de sujetos cuyos padres presentaban antecedentes de abuso de sustancias psicoactivas habían sido tratados por problemas de abuso de alcohol o drogas (Caudill et al, 1994). Sin embargo, los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo (cAFA) no se mostraron más sensibles ante una dosis dada de diazepam (Schuckit et al, 1991), aunque en este estudio pudo existir un problema de tolerancia cruzada entre el

alcohol y el diazepam.

Hasta la fecha muy pocos estudios han evaluado la influencia genética en la predisposición al consumo, abuso y dependencia a otras sustancias psicoactivas distintas al alcohol (Tsuang et al, 1996; van den Bree, 1998). Estos estudios sugieren que la influencia relativa de factores ambientales y genéticos varía enormemente dependiendo de la clase de droga, de si se considera el consumo, abuso o dependencia, así como del sexo del individuo. Mientras que los factores ambientales parecen tener una mayor importancia de cara a predisponer al consumo de sustancias psicoactivas, los resultados de estos estudios indican que los factores genéticos son de mayor importancia que la influencia ambiental en la vulnerabilidad al abuso o dependencia de sustancias psicoactivas, particularmente en el caso de la cocaína y otras sustancias psicoestimulantes, así como en el caso de tratarse de individuos varones. Las diferencias en la importancia de los factores genéticos y ambientales entre distintas sustancias psicoactivas posiblemente refleja las diferencias de las distintas clases de drogas en sus mecanismos de acción, sus efectos farmacológicos y neurobiológicos, y en sus efectos subjetivos y conductuales (Nestler y Aghajanian, 1997).

En resumen, junto a la clara evidencia de la existencia de una vulnerabilidad genética al alcoholismo, existen numerosos datos que sustentaban el papel de los factores genéticos en la vulnerabilidad a desarrollar abuso o dependencia a otras sustancias psicoactivas. Por lo tanto, datos procedentes de diferentes estudios parecen indicar una mayor susceptibilidad común al abuso o dependencia al alcohol y a la cocaína.

3. - EL REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN EL ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LA COCAÍNA

En los últimos años se han llevado a cabo multitud de estudios con el fin de delimitar y caracterizar las consecuencias neuroanatómicas y neurofarmacológicas del abuso de cocaína, así como para identificar los mecanismos de acción de esta sustancia psicoestimulante. Los efectos del abuso de cocaína sobre la integridad estructural del sistema nervioso han sido estudiados mediante técnicas de tomografía computerizada (Pascual-Leone et al, 1991a y b) y de resonancia magnética (Volkow et al 1988; Di Sclafani et al, 1998). Información adicional proviene de estudios mediante tomografía por emisión de positrones (PET) (Volkow et al, 1990; Fowler y Volkow, 1998) y tomografía computerizada por emisión de fotones simples (SPECT) (Miller et al, 1992; Pearlson et al, 1993). Sin embargo, la resolución temporo-espacial del PET, del SPECT, de la espectroscopia por resonancia magnética, o de los métodos que evalúan el flujo sanguíneo cerebral parecen ser insuficientes para una determinación precisa de las alteraciones en el sistema de refuerzo en consumidores crónicos de cocaína, ya que los cambios observados son difíciles de cuantificar numéricamente.

Las técnicas neurofisiológicas permiten la cuantificación de la función de aquellas redes neuronales rápidamente oscilantes que se correlacionan clínicamente con los cambios en la conducta. Además, con las nuevas técnicas topográficas y cuantitativas de la actividad eléctrica cerebral es posible investigar los generadores neuronales de las alteraciones

neurofisiológicas. Las técnicas que miden la actividad eléctrica cerebral proporcionan una información relevante sobre el lugar de acción de las drogas, la susceptibilidad genética al abuso de drogas y los correlatos electrofisiológicos de los cambios de conducta inducidos por las drogas. Además, proporcionan una importante herramienta para la evaluación de los diferentes componentes del síndrome de dependencia a sustancias psicoactivas, tales como la intoxicación inducida por las drogas, el síndrome de abstinencia, la tolerancia, el craving o la conducta de búsqueda de drogas.

3.1.- EL ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

El electroencefalograma (EEG) es la técnica clásica para el registro de la actividad eléctrica espontánea del sistema nervioso central. El fundamento de esta técnica no ha cambiado sustancialmente desde que fuera desarrollada por el psiquiatra alemán Hans Berger en 1929 (Berger, 1929). La actividad eléctrica cerebral, generada desde localizaciones corticales y subcorticales, es registrada mediante una serie de electrodos situados sobre el cuero cabelludo. A pesar de que se han desarrollado distintos procedimientos para la colocación de los electrodos, el sistema más generalizado es el “sistema internacional 10-20” (Jasper, 1958).

Cuando esta técnica fue desarrollada se pensó que podría usarse con fines diagnósticos en psiquiatría. Sin embargo, hasta el momento, su utilización con este propósito ha sido muy limitada. En general, la electroencefalografía ha tenido su mayor utilidad en la investigación y manejo de los pacientes con epilepsia y también constituye

un método no invasivo de localización de anomalías estructurales, tales como los tumores cerebrales. Otra gran utilidad del EEG es la investigación de los pacientes con otras patologías neurológicas, así como en el screening y monitorización de los pacientes con trastornos metabólicos, ya que proporciona una medida objetiva de la mejoría o deterioro que puede preceder a cualquier cambio en el estado clínico del paciente. Finalmente, también es utilizada en el estudio del sueño y de sus trastornos, y como una ayuda en la determinación de la muerte cerebral.

La actividad electroencefalográfica espontánea se describe en función de la frecuencia de las ondas en el trazado, que se clasifican en:

- **Ritmo delta (δ):** Con una frecuencia de 1-3 Hz.
- **Ritmo theta (ζ):** De 4-7 Hz.
- **Ritmo alfa (α):** De 8-13 Hz.
- **Ritmo beta (β):** Con una frecuencia superior a los 13 Hz.

Los ritmos alfa se observan en el adulto normal durante el estado de vigilia sobre las regiones posteriores de la cabeza, generalmente con voltajes más elevados sobre las áreas occipitales. Se observa mejor con los ojos cerrados y se bloquea o atenúa mediante la atención visual o el esfuerzo mental. El ritmo alfa es substituido por actividad beta

cuando el sujeto es estimulado o abre los ojos. Los ritmos delta y theta en el adulto normalmente sólo aparecen durante el sueño.

3.2.- LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS (PER)

Los potenciales evocados relativos (PER) son variaciones de la actividad eléctrica cerebral que se producen como respuesta ante un estímulo específico. Se utilizan habitualmente como una medida del estado funcional del sistema nervioso central. Tres modalidades de PER son los más frecuentemente utilizados: somatosensoriales, auditivos y visuales. Los PER se obtienen generando repetidamente un estímulo mientras se registra la actividad eléctrica cerebral. El tiempo de registro está limitado en función del estímulo, de modo que mediante las técnicas de promedio de señales se puede filtrar toda la actividad del EEG de fondo no relacionado, es decir, el “ruido electroencefalográfico”. El promedio de la actividad eléctrica cerebral tras un determinado estímulo, es una onda generada por ordenador (el potencial evocado relativo), que dura entre 10 y 2000 milisegundos desde la aparición del estímulo dependiendo del paradigma experimental, con una serie de picos y valles característicos.

Los PER, que originariamente fueron ideados como una herramienta para el estudio en neurofisiología y neuroanatomía básica, han ganado un amplio reconocimiento como técnicas complementarias, útiles clínicamente, en las exploraciones neurofisiológicas. Así, por ejemplo, estas ondas se han venido utilizando para: (a) detectar anomalías de la función sensorio-motora, (b) determinar la distribución anatómica de las enfermedades

neurológicas, y para (c) monitorizar la evolución temporal de un paciente. Estas indicaciones han hecho que los PER sean particularmente útiles en la caracterización de los efectos agudos y crónicos de las sustancias psicoactivas, así como para los diversos aspectos relacionados con su abuso, tal como el desarrollo de la tolerancia, la predisposición genética a las respuestas de las drogas, el craving y el síndrome de abstinencia.

La forma más habitual de identificar los componentes de los PER es a través del reconocimiento visual de los picos de las ondas, aunque se han desarrollado algoritmos para la detección automática de los picos. Los picos reciben su nombre en función de su polaridad eléctrica (P, positivas o N, negativas) y de su latencia nominal en milisegundos desde la aparición del estímulo. De este modo, convencionalmente se distinguen las siguientes ondas en el trazado de los potenciales evocados: La N_{100} y la N_{200} son ondas negativas con una latencia de 90-130 msec y 180-220 msec, respectivamente. La P_{200} es la onda positiva más grande con una latencia de 180-250msec. La P_{300} por su parte es una onda positiva cuyo pico aparece aproximadamente a los 300 ms (250-500 ms) después de la presentación de un estímulo determinado y cuyas amplitudes son máximas generalmente en los electrodos situados a nivel parietal y en la línea media (Karniski y Blair, 1989).

Prácticamente cualquier elemento de sorpresa, presentado bajo condiciones experimentales, es capaz de generar una onda P_{300} , independientemente de las características del estímulo (*Snyder et al, 1980; Simson et al, 1977*). De hecho, el componente P_{300} de los PER es el más ampliamente utilizado en el estudio de los efectos

de las drogas de abuso, debido a que se genera por el procesamiento de información relacionado con la memoria y la cognición, en lugar de las características del estímulo, proporcionando un método de estudio no-invasivo, y fácil de realizar, de la función cognitiva. Existen diversos procedimientos para producir la respuesta de los P₃₀₀, si bien el método más simple y más utilizado consiste en una prueba de discriminación simple entre dos estímulos, el llamado “paradigma del oddball” (*Duncan-Johnson y Donchin, 1977*). El procedimiento consiste esencialmente en la presentación de dos estímulos que se diferencian entre sí en dimensiones tales como la intensidad o la frecuencia. Al sujeto se le requiere que discrimine entre un estímulo de baja-probabilidad y otro de alta-probabilidad, ya sea contando en voz alta o presionando un botón cada vez que se le presenta un estímulo infrecuente.

3.3.- EL MAPPING TOPOGRÁFICO CEREBRAL

El mapping topográfico de la actividad eléctrica cerebral es una técnica desarrollada para facilitar la representación, cuantificación e interpretación de la actividad electroencefalográfica y de los PER. Proporciona una información completa sobre la distribución de la actividad eléctrica cerebral sobre todo el cuero cabelludo en un determinado punto temporal. El mapping topográfico combina la actividad proveniente de numerosos electrodos en una única presentación. Esta técnica, utilizada por primera vez en 1971 (Duffy, 1982), emplea complejos algoritmos matemáticos para interpolar la actividad del área entre los electrodos electroencefalográficos. Los voltajes así calculados pueden ser codificados, bien mediante una escala de grises, o mediante una escala de

colores para proporcionar una medida cuantitativa de la distribución de la actividad eléctrica cerebral. Mediante pruebas estadísticas de multivarianza (Duffy et al,1981) se generan mapas de probabilidad estadística para representar la actividad eléctrica cerebral como unidades de desviación típica frente a los datos control.

3.4.- LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL EN EL ESTUDIO DEL

ALCOHOL Y OTRAS DROGAS DE ABUSO

Las técnicas que miden la actividad electroencefalográfica espontánea son utilizadas en el estudio de los trastornos epilépticos, los trastornos del sueño, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y patologías psiquiátricas tales como la demencia y la depresión (Brenner et al, 1986; Pollock y Schneider, 1990). Los PER comparten muchas de las aplicaciones mencionadas y, además, son particularmente útiles en la valoración de la integridad del sistema sensorio-motor. Por su parte, la onda P₃₀₀ de los PER se ha mostrado particularmente útil en el estudio de los trastornos en los que existe afectación de la función cognitiva, debido a que refleja las operaciones básicas que participan en la localización de los mecanismos atencionales así como en los procesos en los que la memoria inmediata se ve envuelta. De este modo, los pacientes con patologías psiquiátricas tales como los trastornos mentales orgánicos, los trastornos depresivos, el trastorno bipolar, la esquizofrenia o los trastornos de la personalidad, presentan alteraciones en los parámetros del componente P₃₀₀ de los PER (Pfefferbaum, et al 1984; Bauer et al, 1994; O'Donnell et al, 1995; Souza et al, 1995).

Datos provenientes de estudios sobre drogas pertenecientes a diferentes clases farmacológicas, sugieren que las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral se correlacionan con estados conductuales específicos inducidos por estas sustancias, y que las alteraciones en la actividad alfa electroencefalográfica podrían relacionarse con la euforia inducida por las mismas. Aumentos bruscos en la actividad alfa electroencefalográfica han sido relacionados con estados de ánimo subjetivos específicos, que generalmente se describen como intensamente placenteros y extremadamente relajantes (Lindsley, 1952; Wallace, 1970; Matejcek, 1982). Por otro lado, estudios llevados a cabo mediante diversas técnicas, han mostrado que la euforia inducida por el alcohol se asociaba con aumentos bruscos en la actividad alfa electroencefalográfica (Lukas et al, 1986b; Ehlers et al, 1989; Lukas et al, 1989 y 1990, Lukas, 1991a). Además, las técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral, también se han visto útiles para discriminar entre sujetos varones con y sin antecedentes familiares de alcoholismo (Pollock et al, 1983; Ehlers et al, 1989; Cohen, 1993; Polich et al, 1994; Ehlers et al, 1995). En general, estos estudios han demostrado patrones diferenciales en la actividad alfa electroencefalográfica en varones con y sin antecedentes familiares de alcoholismo, tras la administración de una dosis determinada de alcohol, aun cuando los niveles plasmáticos de alcohol permanecían equivalentes en ambos grupos. Tras la administración de alcohol, los sujetos de alto riesgo para desarrollar abuso o dependencia al alcohol, es decir, aquellos con antecedentes familiares de alcoholismo, mostraban un mayor aumento en las ondas alfa lentas y una mayor disminución en la actividad alfa rápida que los sujetos de bajo riesgo (Pollock et al, 1983; Polich et al, 1994). Este aumento de la actividad alfa lenta también retornaba más rápidamente a los niveles basales en sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo (Cohen et al, 1993). Por lo tanto, es posible que el alcohol presente diferentes propiedades

reforzantes en individuos con un alto riesgo para desarrollar alcoholismo.

El componente P₃₀₀ de los PER también se han utilizado para cuantificar los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central. Por lo general, numerosas publicaciones han coincidido en mostrar que la amplitud de la onda P₃₀₀ es más baja en alcohólicos que en sujetos no alcohólicos (Porjesz y Begleiter, 1981; Porjesz et al, 1987; Pfefferbaum et al, 1991; Cohen et al, 1995; Rodríguez-Holguín et al, 1999), si bien unos pocos estudios no han podido replicar tales diferencias (Pfefferbaum et al, 1979; Steinhauer et al, 1987). La disminución de la amplitud del P₃₀₀ podría reflejar la sensibilidad de los generadores neurales del P₃₀₀ a los efectos neurotóxicos del alcohol. Sin embargo, el hallazgo de que la amplitud de los P₃₀₀ también es más baja en los hijos de alcohólicos que en los hijos de padres controles no bebedores, y que incluso se puede observar en niños preadolescentes sin ninguna experiencia previa de consumo de bebidas alcohólicas, parece sugerir que la reducción de la amplitud del P₃₀₀ podría ser un rasgo altamente heredable que antecede al desarrollo del alcoholismo (Begleiter et al, 1984; Hill et al, 1990; Steinhauer y Hill, 1993; Polich et al, 1994; Cohen et al, 1995; Sharma et al, 1997; Porjesz et al, 1998; Rodríguez Holguín et al, 1999), y no de un marcador de estado del alcoholismo. Por lo tanto, tal como indican todos estos estudios, podría tratarse de un importante marcador neurofisiológico de la predisposición genética a desarrollar abuso o dependencia al alcohol. De hecho, este rasgo neuroelectrofisiológico obtenido mediante los potenciales evocados ha sido considerado como un marcador fenotípico para el estudio de la predisposición genética al abuso o dependencia del alcohol (Porjesz et al, 1998; Begleiter y Porjesz, 1999). Así mismo, diversos estudios han demostrado que la P₃₀₀ está mediada por factores genéticos

en lugar de por factores ambientales (O'Connor et al, 1994; Katsanis et al, 1997). Un reciente estudio ha sugerido que diversas regiones del genoma humano contienen genes relacionados con la generación del P₃₀₀ de los PER, alguno de los cuales podrían estar relacionados, a su vez, con la organización funcional de la actividad neuroeléctrica en el ser humano (Begleiter et al, 1998).

Las técnicas de estudio de la actividad eléctrica cerebral también han sido empleadas con otras sustancias psicoactivas. En lo que respecta a los efectos de los opiáceos, la respuesta más habitualmente observada en individuos que no presentan tolerancia ni dependencia es un aumento en la actividad de las ondas lentas. Se han descrito descensos en los ritmos alfa, aumentos en los ritmos delta y/o theta, y la aparición de brotes de actividad de ondas lentas tras la administración de opiáceos (Volavka et al, 1970; Bromm et al 1989; Phillips et al, 1994). Del mismo modo, diversos estudios sobre los efectos electroencefalográficos de la marihuana han descrito bien un aumento de la potencia alfa, un descenso de la frecuencia alfa o ambas tras la administración aguda de marihuana o de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Volavka et al, 1971; Lukas et al, 1985; Struve et al, 1989; Lukas et al, 1995). Además, se ha observado que los fumadores crónicos de marihuana presentan marcados aumentos en la actividad alfa espontánea a nivel frontal y que se mantiene a lo largo del tiempo (Struve et al, 1989 y 1994).

3.5.- LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL Y LA COCAÍNA

Hans Berger fue el primero en estudiar los efectos de la cocaína sobre el EEG

humano, y describió que una dosis de 30 mg de cocaína subcutánea aumentaba la actividad alfa EEG en dos sujetos (Berger, 1931). Posteriormente observó un aumento en la actividad alfa y beta en un sujeto que había recibido 20 mg de cocaína subcutánea (Berger, 1937). Más recientemente tres laboratorios (Herning et al, 1985a; Lukas, 1991b; Mannelli et al, 1993) han estudiado los efectos electroencefalográficos de dosis baja de cocaína en consumidores ocasionales, describiendo también un aumento en la actividad alfa, si bien dos de estos laboratorios (Herning et al, 1985a; Mannelli et al, 1993) observaron un aumento más pronunciado en la actividad beta. Sin embargo, tales discrepancias podrían deberse a diferencias en el momento, tras la administración de cocaína, en que se produjo la recogida de los datos electroencefalográficos, ya que se ha descrito que la actividad alfa tiende a desaparecer junto con la euforia con relativa rapidez, pasando el trazado del EEG a un estado desincronizado con predominio de la actividad beta (Lukas, 1991a y 1991b).

Además, en los dos estudios en los que se describió un aumento en la actividad beta (Herning et al, 1985a; Mannelli et al, 1993), el registro electroencefalográfico se realizó durante una prueba de sustracción secuencial, que pudo haber anulado la actividad alfa. Al serles administrada una dosis baja de cocaína, sujetos consumidores habituales de cocaína mostraban aumentos en la actividad alfa y beta (Herning et al, 1994). En este caso, el aumento en la actividad beta podría estar relacionado con el hecho de que se generaba un sonido de aviso cada 60 segundos, que podría hacer aumentar la actividad beta electroencefalográfica. En general la actividad alfa se ha localizado en áreas occipitales y parietales, pero ocasionalmente algunos sujetos también han experimentado aumentos en la actividad alfa a nivel frontal (Lukas, 1991b).

Son pocos los estudios que han evaluado las características electroencefalográficas de los sujetos con una historia previa de abuso o dependencia a cocaína, con resultados contradictorios en función de la muestra estudiada. Pascual Leone y colaboradores (1991b) describieron aumentos significativos en la actividad delta, theta y beta, así como un significativo descenso en la actividad alfa en 14 consumidores crónicos, algunos de los cuales estaban en tratamiento con neurolépticos por sufrir psicosis atípica, al ser comparados con un grupo de 10 sujetos control que también estaban recibiendo neurolépticos. Dichas elevaciones en la actividad theta se continuaba observando tras un período de abstinencia continuada (Pascual-Leone y Dhuna, 1990). Por otro lado, Bauer y colaboradores (Bauer, 1994; Bauer y Kranzler, 1994), no pudieron demostrar anormalidades en la actividad electroencefalográfica en pacientes dependientes de cocaína y alcohol. Sin embargo, otros trabajos llevados a cabo en diversos laboratorios (Alper et al, 1990; Roemer et al, 1995; Prichep et al, 1996) han descrito una disminución significativa en la actividad delta, y un aumento significativo en la actividad alfa, en pacientes dependientes de cocaína estudiados en el período inicial de abstinencia. Dicho perfil en la actividad eléctrica cerebral se continuaba observando en sujetos seguidos longitudinalmente tras seis meses de abstinencia (Alper et al, 1998).

El componente P₃₀₀ de los PER también ha sido analizado en el estudio de los efectos agudos y crónicos de la cocaína. Una serie de estudios han evaluado los PER P₃₀₀ en consumidores ocasionales tras administrar diferentes dosis de cocaína (Herning et al, 1985b y 1987; Lukas, 1991b). Así, Herning y colaboradores (1985b) observaron una reducción en la amplitud de los P₃₀₀ al comparar tres dosis de cocaína administradas tanto

por vía oral como por vía intravenosa, utilizando el paradigma del “oddball”, sugiriendo que la cocaína disrumpe la evaluación de estímulos. La latencia de los P₃₀₀ no se vio afectada. Sin embargo, en un trabajo posterior (Herning et al, 1987) en el que se utilizaba una prueba auditiva de ejecución continua (“continuous performance task” o CPT), se describió un aumento significativo de la amplitud del N₁₀₀ y de la variación negativa contingente tras una dosis oral de cocaína, sin que se observara cambio alguno en la latencia o en la amplitud del P₃₀₀. Los hallazgos aparentemente contradictorios de este estudio pueden ser atribuidos a diferencias entre el paradigma del “oddball” y el CPT. En la prueba del “oddball” se requiere la atención permanente, ya que el estímulo diana aparece de forma impredecible. Por su parte, en el CPT siempre hay una señal de aviso antes de la aparición del estímulo diana, por lo que sólo se requiere la atención durante períodos muy concretos de tiempo. Así mismo, también se ha descrito un significativo aumento en la amplitud del P₃₀₀ tras la administración intranasal de cocaína (Lukas, 1991b).

También se ha estudiado utilidad del P₃₀₀ auditivo en la evaluación de pacientes dependientes de cocaína durante su desintoxicación (Lukas et al, 1987a). Mediante la utilización del paradigma del “oddball” pacientes dependientes de cocaína fueron evaluados a las 18 horas de ser ingresados y nuevamente con intervalos de 7 días durante 28 días, observándose incrementos significativos de la latencia y la amplitud del P₃₀₀ al ser comparados con sujetos control. La latencia del P₃₀₀ alterada volvió a valores control hacia la cuarta semana de tratamiento, si bien la amplitud se mantuvo elevada. En unos pocos sujetos con abuso de cocaína, durante al menos 10 años, el patrón de los P₃₀₀ no llegó a

recuperarse. En otro estudio, Branchey y colaboradores (Branchey et al, 1993) evaluaron 10 pacientes con dependencia a cocaína y/o a opiáceos en rehabilitación tras haber sido desintoxicados, apreciando que la amplitud de los P₃₀₀ era significativamente más baja que un grupo control, mientras que la latencia del P₃₀₀ no estaba afectada. Finalmente, dos estudios (Amass et al, 1990; Katbamma et al, 1993) han evaluado pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y cocaína durante su rehabilitación, hallando latencias elevadas de los PER de latencia media (Katbamma et al, 1993), y un aumento de la latencia así como una atenuación de la amplitud del P₃₀₀ (Amass et al, 1990). A pesar de que algunos de estos resultados podrían parecer contradictorios, reflejan de forma consistente las alteraciones en el procesamiento cognitivo de información tras el uso agudo y crónico del consumo de cocaína.

Los cambios en la actividad eléctrica cerebral debidos a la cocaína, observados tanto en consumidores de cocaína ocasionales como en consumidores crónicos, parecen reflejar una reducción en la actividad neural. Esto es consistente con los estudios que han descrito una disminución en la utilización cortical de glucosa tras la administración de cocaína, reflejando por lo tanto un descenso en el metabolismo cerebral (London y Morgan, 1990) y del flujo sanguíneo cerebral (Pearlson et al, 1993; Herning et al, 1997; Gollub et al, 1998). De hecho, los estudios tanto con EEG como con PER en consumidores crónicos de cocaína, sugieren un enlentecimiento progresivo de la actividad eléctrica cerebral, al mostrar aumentos en la actividad de las ondas lentas (Alper et al, 1990; Pascual-Leone y Dhuna, 1990; Pascual-Leone et al, 1991b; Roemer et al, 1995; Alper et al, 1998), o aumentos en la latencia de los P₃₀₀ (Lukas et al, 1987a; Amass et al, 1990). Este

enlentecimiento podría estar relacionado con la atrofia cortical cerebral y los déficits cerebrovasculares descritos en pacientes dependientes de cocaína (Pascual-Leone et al, 1991a; Strickland et al, 1993; Bauer et al, 1999) y a su vez explicar las alteraciones neuropsicológicas descritas en este tipo de pacientes. Además, debido a sus efectos simpaticomiméticos, la cocaína aumenta la sumación y frecuencia de los potenciales excitatorios postsinápticos y disminuye la inhibición intracortical, lo que puede inducir convulsiones (Dhuna et al, 1991). A largo plazo, las descargas subclínicas repetidas pueden alterar la función normal del sistema nervioso y desencadenan convulsiones mediante un mecanismo de sensibilización límbica o por un mecanismo de kindling (Pascual-Leone et al, 1990a).

Los estudios en animales proporcionan evidencias de que la cocaína presenta potentes y característicos efectos de modificación de la excitabilidad de estructuras límbicas muy estrechamente relacionadas. El abuso crónico de cocaína conduce mediante un mecanismo de kindling a la aparición de epilepsia de animales (Post y Kopanda, 1976), si bien la sensibilización neuronal límbica ha sido observada incluso tras unas pocas dosis de cocaína (Post et al, 1988). También se han sugerido efectos excitatorios e inhibitorios concurrentes sobre la respuesta hipocámpica, amigdalal y septal que conlleva una estimulación eléctrica directa. En gatos se ha descrito que la cocaína aumenta la actividad rítmica a nivel de la amígdala (Eidelberg et al, 1963), promueve la propagación de descargas epileptiformes hacia estructuras límbicas, mientras acorta la duración de estas descargas (Matsuzaki, 1978; Lesse y Collins, 1979), y reduce los umbrales de excitación así como la duración de las descargas a nivel del hipocampo (Lesse, 1980).

Estos complejos efectos de la cocaína son particularmente interesantes, ya que afectan a estructuras límbicas, que se sabe que son de gran importancia en la regulación del placer, de la emoción, de la memoria y del procesamiento de información. De hecho, diferentes investigadores han hipotetizado que la sensibilización límbica podría resultar en la inducción de craving y la recaída en individuos con abuso crónico de cocaína (Halikas y Kuhn, 1990; Robinson y Berridge, 1993; Adinoff et al, 1995; Grace, 1995; Alper et al, 1998).

II.

OBJETIVOS

El presente estudio se ha llevado a cabo como consecuencia de las evidencias que sugieren que aquellos individuos con antecedentes familiares de alcoholismo (cAFA), se diferencian de los individuos sin antecedentes familiares de alcoholismo (sAFA), en sus respuestas subjetivas, fisiológicas y electrofisiológicas, y por lo tanto en medidas de la sensibilidad al alcohol (Schuckit, 1985; Pollock et al 1986; Lex et al, 1988; Kaplan et al, 1989; Lukas et al, 1989; Ehlers and Schuckit, 1991; Pollock, 1992; Turner et al, 1993; Schuckit, 1994a ; Schuckit and Smith, 1997; Porjesz et al, 1998).

Se evalúa la hipótesis que la predisposición genética a una mayor sensibilidad al alcohol pueda no ser exclusiva a dicha sustancia, sino que se generalice también a la cocaína. Tal como se ha expuesto en la introducción, datos provenientes de estudios epidemiológicos (Miller et al, 1989a y 1989b; McCaul et al, 1990; Wallace, 1990; Caudill et al, 1994), neurobiológicos (Wise and Borzath, 1987; DiChiara y Imperato, 1991; Koob y Weiss, 1992; Robinson y Berridge, 1993; DiChiara, 1995; Dettling et al, 1995), neurofarmacológicos (Kranzler et al, 1998), así como de estudios de gemelos (van den Bree, 1998), sugieren una asociación entre los antecedentes familiares de alcoholismo y el abuso o dependencia de la cocaína.

Hasta el momento los estudios que han evaluado la vulnerabilidad a desarrollar abuso o dependencia de sustancias psicoactivas, diferentes del alcohol, en función de la existencia de antecedentes familiares de alcoholismo, han sido escasos o poco concluyentes. Por todo ello en el presente estudio evaluamos si el grupo de sujetos cAFA, y otro grupo de sujetos sAFA, presentaban diferentes respuestas subjetivas, fisiológicas o en la actividad eléctrica cerebral tras la administración aguda de cocaína. En concreto, en este trabajo se

plantean los siguientes objetivos específicos:

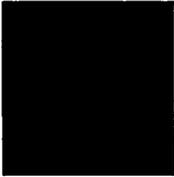
- ① Determinar si los sujetos cAFA muestran una diferente respuesta subjetiva tras la administración aguda de cocaína que los sujetos sAFA.
- ② Determinar si existen diferencias entre ambos grupos en las respuestas cardiovasculares, es decir en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial, tras la administración de cocaína.
- ③ Establecer si tras la administración aguda de cocaína se observan diferencias en los efectos sobre la actividad eléctrica cerebral, y más concretamente sobre el componente P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos, entre los sujetos cAFA y los sujetos sAFA, tanto en los registros basales como tras la administración de la cocaína.
- ④ Valorar si existen diferencias en las concentraciones plasmáticas de cocaína y de dos de sus metabolitos, metil-éster de ecgonina y benzoilecgonina, entre ambos grupos de sujetos. Además, estos análisis permitirán comprobar si los efectos sobre la conducta y el registro electroencefalográfico son debidos a niveles plasmáticos específicos de la cocaína o sus metabolitos.

III .

MATERIAL Y MÉTODO,

DISEÑO EXPERIMENTAL Y

ANÁLISIS DE DATOS

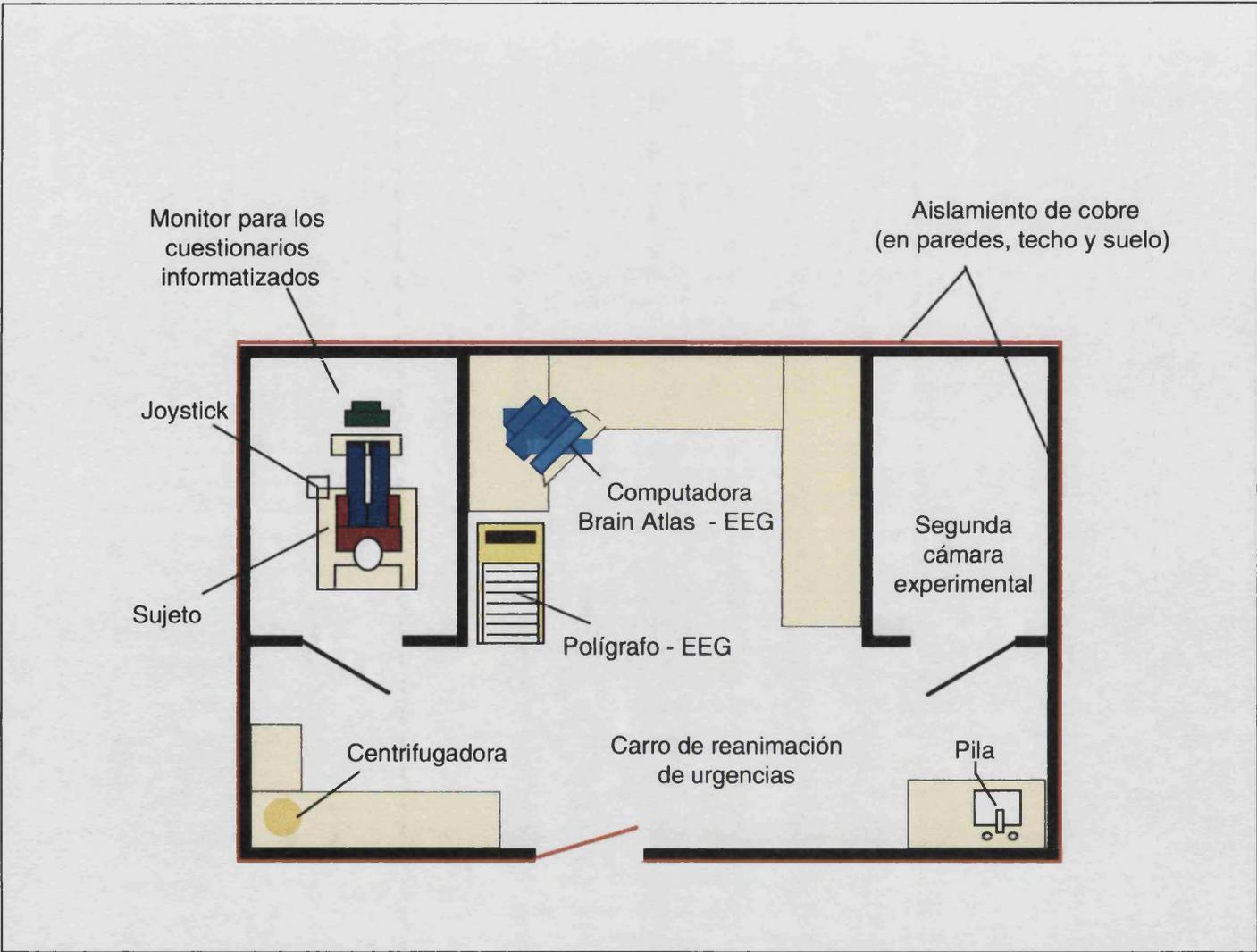


1. - EL LABORATORIO DE NEUROPSICOFARMACOLOGÍA CLÍNICA

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología Clínica (figura 3) que forma parte del Alcohol and Drug Abuse Research Center y que está dirigido por el Dr. Scott E. Lukas, “Associate Professor” de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. Los directores del Alcohol and Drug Abuse Research Center son los Doctores Nancy K. Mello y Jack H. Mendelson, “Full Professor” de Psicología y de Psiquiatría, respectivamente, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. Este Centro está localizado en el McLean Hospital, una institución psiquiátrica privada, sin ánimo de lucro, de carácter docente e investigador, que consta de 328 camas, para el tratamiento de pacientes con trastornos psiquiátricos.

El McLean Hospital, inaugurado en 1811, es el tercer hospital psiquiátrico más antiguo de los Estados Unidos. Está ubicado en una amplia superficie de 97 hectáreas en Belmont, Massachusetts (Estados Unidos), en las afueras de la ciudad de Boston. El hospital que está afiliado desde sus orígenes al Massachusetts General Hospital, es uno de los hospitales docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard. Así mismo, consta además del mayor programa de investigación psiquiátrica en los Estados Unidos.

FIGURA 3. - IMAGEN ESQUEMÁTICA DEL LABORATORIO DE NEUROPSICOFARMACOLOGÍA CLÍNICA



2. - DISEÑO EXPERIMENTAL

El presente estudio se llevó a cabo dentro del marco de un programa multidisciplinar diseñado para medir los niveles plasmáticos y las respuestas subjetivas, fisiológicas y en la actividad eléctrica cerebral, tras la administración de cocaína por vía endonasal en sujetos voluntarios sanos. El estudio consta de dos componentes fundamentales (Tabla 1):

(A) *Un diseño intra-sujetos*: Los sujetos sirvieron como sus propios controles y fueron estudiados bajo condiciones doble-ciego en dos sesiones experimentales distintas separadas al menos por una semana. El orden de la administración de la cocaína y el placebo fue randomizado entre los sujetos. A los sujetos se les explicaba que el estudio estaba diseñado para medir las respuestas subjetivas y fisiológicas tras la administración aguda de cocaína o placebo. También se les explicaba que podían recibir cocaína o placebo en cada uno de los dos días en que tenían que acudir al laboratorio y que incluso podían recibir únicamente cocaína o placebo en ambas visitas.

(B) *Un diseño inter-sujetos*: Dos grupos de sujetos, con y sin antecedentes familiares de alcoholismo, fueron comparados en función de sus respuestas subjetivas y fisiológicas, los efectos en la actividad eléctrica cerebral, y los cambios en los niveles plasmáticos tras la administración aguda de cocaína.

TABLA 1.- ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALCOHOLISMO Y DOSIS DE COCAÍNA DE LOS SUJETOS EN LOS DOS GRUPOS DEL ESTUDIO.

<i>Historia Familiar de Alcoholismo</i>	<i>Dosis de Cocaína</i>	<i>Grupos</i>
<i>Positiva</i>	Placebo 0.90 mg/kg, i.n.	Grupo cAFA
<i>Negativa</i>	Placebo 0.90 mg/kg, i.n.	Grupo sAFA

3. - LA MUESTRA

3.1.- PROCESO DE RECLUTAMIENTO DE LOS SUJETOS

Un total de 28 sujetos voluntarios sanos, remunerados por su participación, de edades comprendidas entre los 18 y los 35 años y procedentes del área metropolitana de Boston fueron reclutados a través de anuncios en prensa de información general como el que se aprecia en la figura 4.

**FIGURA 4. - ANUNCIO DE PRENSA UTILIZADO PARA EL RECLUTAMIENTO DE
LOS SUJETOS PARA EL ESTUDIO**

**PAID
VOLUNTEERS**
Healthy Women
Ages 18-35
Earn \$500
For a 4-session study

Healthy Men
Ages 18-35
Earn \$250
For a 2-session study
Studies involving cocaine
and blood sampling.

TAXI Provided
855-2359

Inicialmente se llevaba a cabo una minuciosa entrevista telefónica con el fin de obtener una historia médica básica, así como averiguar los antecedentes de consumo y de abuso de sustancias psicoactivas. Los sujetos que cumplían los requisitos básicos necesarios para participar en el estudio eran citados para someterse a un examen físico y completar una serie de cuestionarios.

El examen físico incluía un completo examen neurológico, cardiorespiratorio y psiquiátrico, la realización de un electrocardiograma, así como análisis de sangre y orina. Los resultados de todas estas pruebas debían ser completamente normales para que un sujeto fuese aceptado a participar en el estudio. Así mismo, los sujetos debían completar una serie de cuestionarios, con el fin obtener datos personales y sociodemográficos generales (tales como la edad, el estado civil, nivel educacional, . . .), los patrones de consumo pasados y presentes de diversas sustancias psicoactivas y los antecedentes familiares de alcoholismo.

A los sujetos se les describía todas las pruebas y procedimientos del estudio, tanto verbalmente como por escrito, para a continuación discutir todas las preguntas o dudas que pudieran tener sobre el estudio. Una vez satisfechas todas las preguntas se les pedía que firmaran el documento de consentimiento informado (véase Apéndice I) en el que se incluía una descripción detallada de todas las pruebas que constaba el estudio y de los riesgos asociados a las mismas.

3.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El proceso de selección de sujetos que pudieran ser incluidos en el estudio se iniciaba durante la entrevista telefónica inicial. Dicho proceso se completaba mediante el examen físico ya mencionado, y la obtención de la historia clínica, toxicológica y de los antecedentes familiares de alcoholismo de los sujetos.

En primer lugar, para ser admitidos en el estudio, los sujetos debían haber consumido cocaína, por vía intranasal, al menos una vez y no más de cuatro veces al mes en el último año. Al incluir este criterio, se intentaba asegurar que individuos sin experiencia previa de consumo de sustancias psicoactivas no fueran incluidos en el estudio y con ello evitar exponer accidentalmente a la cocaína a individuos que jamás la hubiesen probado. Así mismo, con ello también se pretendía excluir del estudio a aquellos individuos con un consumo excesivo de cocaína o que fueran dependientes de esta droga. Los sujetos eran desconocedores de los criterios de antecedentes de consumo de drogas empleados. Además, si no cumplían estos criterios de inclusión, no se les comunicaba que sus antecedentes de consumo hubiesen sido demasiados bajos o excesivos para poder ser admitidos en el estudio. En su lugar, simplemente se les decía que un ordenador no había apareado sus características con las del resto de los sujetos.

Por otro lado, ningún sujeto con patología neurológica, infecciosa o neoplásica, así como con algún trastorno médico o psiquiátrico agudo o crónico podía ser admitido al estudio. Tampoco se permitía participar en el estudio a aquellos que presentasen alguna anomalía en los análisis de sangre llevados a cabo durante el examen físico. Así mismo, el estar tomando algún tipo de medicación en el presente fue un factor de exclusión para participar en el estudio. Tampoco se les podía permitir participar en el estudio a aquellos sujetos con abuso o dependencia, presente o pasada de alcohol u otras sustancias psicoactivas.

Con el fin de evitar posibles factores de confusión relacionados a la exposición intraútero al alcohol, aquellos individuos cuya madre biológica hubiese presentado un

consumo excesivo de alcohol fueron excluidos de participar en el estudio. Este criterio de exclusión fue incluido debido a que los hijos de mujeres que consumen cantidades excesivas de alcohol durante el embarazo presentan un riesgo elevado de nacer con el “síndrome alcohólico fetal” o con su variante más moderada, los “efectos alcohólicos fetales” (Coles, 1992; Cadoret et al, 1995), caracterizada por alteraciones cognitivas leves, problemas sociales junto con signos dismórficos moderados. Así mismo, se ha observado una mayor incidencia de dificultades en el aprendizaje y del comportamiento en los hijos de madres consumidoras de alcohol durante el embarazo (Shaywitz et al, 1980; Cadoret et al, 1995).

A pesar de que las dosis de cocaína se calculaban en mg por kg de peso, con el fin de paliar la variabilidad de la respuesta a la droga debida a diferencias en la absorción y la distribución (Reed and Kalant, 1977), únicamente fueron seleccionados para participar en el estudio aquellos sujetos con un índice de masa corporal de 2.3-2.7 libras por pulgada, lo que se corresponde en kg/cm^2 con un índice de masa corporal de 22-27.

La procedencia étnica de los sujetos no fue considerada en el proceso de selección de la muestra. En la larga experiencia previa del “Alcohol and Drug Abuse Research Center” a la hora de reclutar sujetos procedentes del área metropolitana de Boston para su participación en diversos estudios de investigación, la procedencia étnica de los sujetos finalmente admitidos en los mismos fue el siguiente: el 75% de los participantes eran blancos, el 10% eran negros y el 5% eran de procedencia hispana. Estas proporciones son muy similares a los de la población de Boston, que a grandes rasgos consiste en un 83% de blancos, un 7% de negros, un 5% hispanos, y un 5% de otras procedencias étnicas (tales

como asiáticos o indios americanos) (Nardone and Krakow, 1993).

El análisis del tamaño muestral reveló que se necesitan dos grupos (cAFA y sAFA) de 14 varones voluntarios para llevar a cabo el estudio. Los sujetos sirvieron como sus propios controles y fueron estudiados bajo condiciones doble ciego en dos sesiones diferentes separadas por un mínimo de una semana.

3.3.- LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALCOHOLISMO

No existe una medida universalmente utilizada para identificar los antecedentes familiares de alcoholismo, de hecho una diversidad de instrumentos han sido utilizados.

Uno de los métodos más frecuentes consiste en utilizar como referencia los antecedentes de alcoholismo del padre, de modo que se consideraría que un sujeto presenta antecedentes familiares de alcoholismo si su padre ha sido diagnosticado de abuso o dependencia al alcohol. Por contra, con el fin de identificar grupos de individuos en los extremos del riesgo, se ha definido como individuos sAFA a aquellos que no presenten ningún pariente de primer o segundo grado con un trastorno por uso de alcohol (Schuckit y Smith, 1996).

Un método más conservador consiste en catalogar a los sujetos cAFA si alguno de los parientes de primer grado (padres o hermanos biológicos) habían sufrido abuso o dependencia al alcohol (Wiesbeck et al, 1995). Frente a estos métodos dicotómicos, más recientemente se ha propuesto un método cuantitativo en función de la “densidad de los antecedentes familiares” que establece que los antecedentes familiares de alcoholismo estarían determinados a partir del grado de parentazgo de cada familiar (Turner et al, 1993; Stoltenberg et al, 1998).

Para la determinación de los antecedentes familiares de alcoholismo en el presente estudio se recurrió a la combinación de métodos dicotómicos y cuantitativos de forma complementaria. En primer lugar se utilizaron los criterios establecidos por Schuckit (Schuckit, 1985; Schuckit y Irwin, 1988). Como parte de la evaluación inicial todos los sujetos debían completar el “*Family Tree Questionnaire (FTQ)*” (Mann et al, 1985), que consta de dos secciones. Por una parte el sujeto debía clasificar, en función de los antecedentes de consumo de alcohol, cada uno de sus parientes consanguíneos (abuelos, padres, tías y tíos, y hermanas y hermanos) en un árbol de familia. Así, cada pariente debía ser clasificado como: (a) abstemio (si nunca había consumido alcohol), (b) bebedor sin problemas, o (c) bebedor con problemas (si presentaba problemas relacionados con el consumo de alcohol). Posteriormente tal clasificación era revisada durante una entrevista personal con el sujeto, mediante la utilización del “*Módulo de Evaluación Individual*” de la sección de trastornos por uso del alcohol del “*Family History Assessment Module (FHAM)*”. Ésta es una entrevista estructurada diseñada como parte del “Estudio de Colaboración para la Genética del Alcoholismo (COGA)”. Este instrumento está diseñado para el diagnóstico de los principales trastornos psiquiátricos según criterios del DSM-IV entre los familiares de los sujetos de estudio usando criterios operacionales a partir de la información obtenida mediante el método de historia familiar (Rice et al, 1995).

Según el FHAM, los parientes de los sujetos para ser catalogados como alcohólicos deben haber experimentado, de forma repetida, al menos tres problemas relacionados con el consumo de alcohol a lo largo de su vida, del tipo de una separación o divorcio, ausencias o pérdidas del trabajo, fracaso escolar, dos o más problemas legales, síntomas de abstinencia, presencia de patología médica o psiquiátrica, o haber recibido tratamiento para

un trastorno por uso de alcohol. Para el presente estudio se procedió a seguir un procedimiento más conservador, de modo que la clasificación en tres grupos de los antecedentes de consumo de alcohol de los familiares de los sujetos arriba mencionada fue reducida a una clasificación dicotómica, según la cual, cada pariente fue catalogado bien como no alcohólico, entre los que se incluían a los abstemios y a los bebedores sin problemas, o como alcohólicos (bebedores con problemas).

Para la catalogación de los antecedentes familiares de alcoholismo se calculó un sistema de puntuación basado en parte en el método de densidad de los antecedentes familiares (Hill y Steinhauer, 1993; Stoltenberg et al, 1998). De este modo, se otorgaba 1 punto al padre, 0.5 puntos a cada hermano/a así como a cada abuelo/a, y 0.25 puntos a cada tío/a que hubiera presentado problemas por el consumo excesivo de alcohol. Para ser catalogado como sujetos cAFA, la suma de las puntuaciones de sus parientes debía ser igual o superior a 0.75 puntos. De igual modo, para ser catalogado como sujeto sAFA, la suma de las puntuaciones de sus parientes no debía ser superior a 0.25 puntos. En el caso de que la suma de las puntuaciones de sus parientes fuese de 0.50 puntos los sujetos eran excluidos del estudio del estudio, con el fin de asegurar una clara diferenciación entre sujetos cAFA y sAFA. Así mismo, tal como ya se ha mencionado, los sujetos cuya madre biológica hubiera tenido problemas relacionados con el consumo de alcohol tampoco fueron admitidos al estudio para evitar factores de confusión debidos a la exposición intraútero al alcohol. En caso necesario, los antecedentes familiares de alcoholismo fueron verificados mediante entrevista telefónica con un familiar del sujeto.

Los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo obtuvieron una puntuación media de 1.39 ± 0.12 puntos [intervalo 1.00-2.25], mientras que los sujetos sin antecedentes familiares de alcoholismo obtuvieron una puntuación media de 0.04 ± 0.02 puntos [0-0.25], debido que dos de los sujetos sAFA tenían un tío que fue identificado como alcohólico.

3.4.- ESTADO DE ÁNIMO

A los sujetos se les administró el Beck Depression Inventory (BDI) (Escala para la valoración de la depresión de Beck) (Beck et al, 1971) antes de cada sesión experimental, con el fin de evaluar el estado de ánimo de los sujetos. Este cuestionario de auto-administración se incluyó con el fin de descartar que una alteración del estado de ánimo pudiese afectar los resultados del estudio. El BDI es un cuestionario de respuesta múltiple constituido por 21 items y diseñado para evaluar la gravedad de las molestias, síntomas y quejas relacionadas con el estado de ánimo actual de la persona en cuestión. Los síntomas evaluados son: tristeza, pesimismo, sentimientos de fracaso, insatisfacción, sentimientos de culpa, expectación de castigo, descontento consigo mismo, autoacusaciones, ideas suicidas, lloros, irritabilidad, abandono social, indecisión, cambios en la imagen corporal, dificultades en el trabajo, insomnio, pérdida de apetito, pérdida de peso, preocupaciones somáticas, fatigabilidad, y pérdida de líbido.



4. – PROCEDIMIENTO

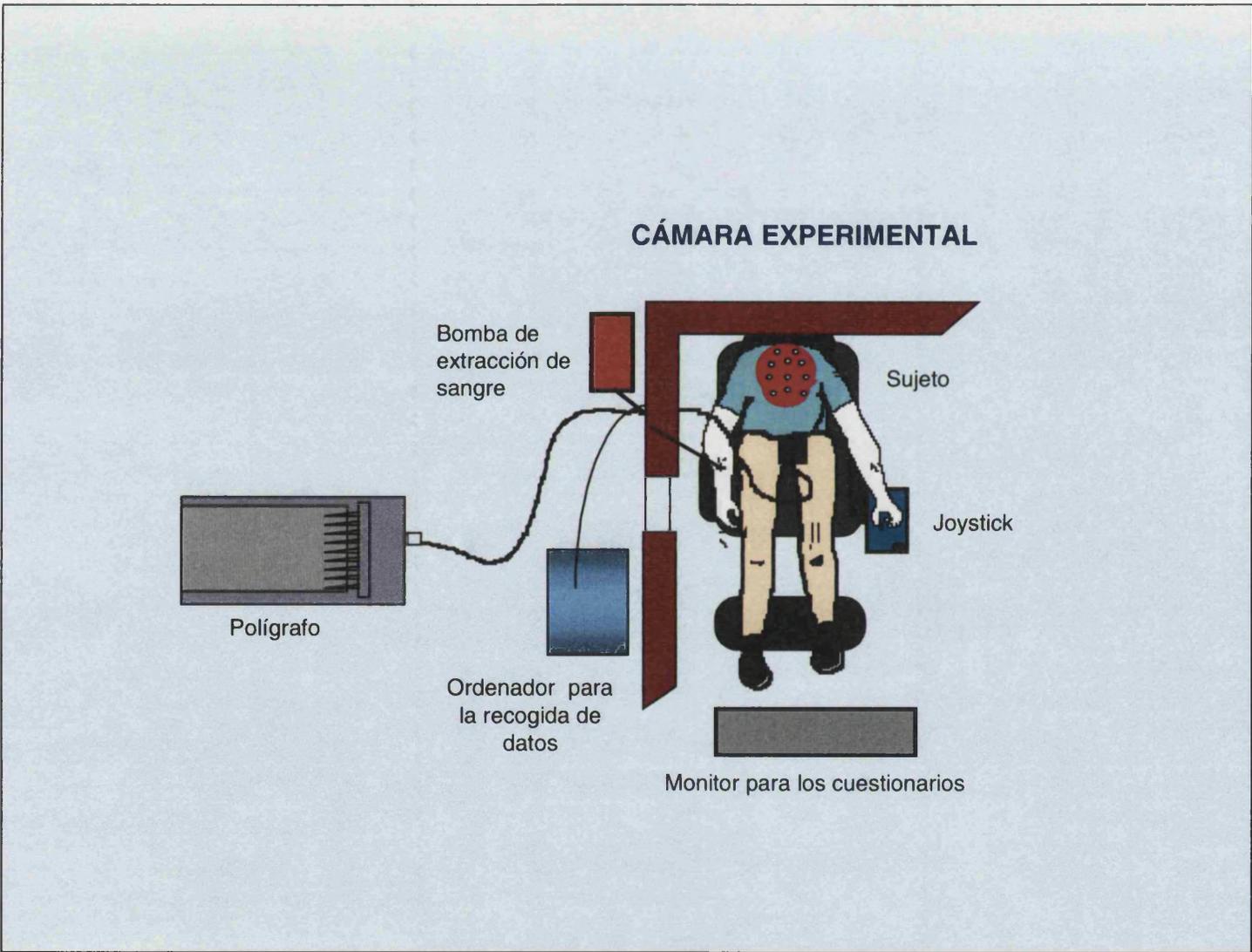
Antes de acudir al laboratorio para participar en la sesión experimental los sujetos debían tomar un desayuno ligero. Además debían abstenerse de consumir bebidas con cafeína, nicotina, huevos y productos lácteos desde las 0:00 horas del día del estudio. A su llegada al laboratorio los sujetos debían proporcionar una muestra de orina para su análisis toxicológico. Para ello se utilizó la prueba de Triage[®], que proporciona unos resultados precisos y fiables en tan solo 10 minutos (Triage[®], Biosite Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos). Esta prueba permite la detección de las siguientes sustancias psicoactivas: PCP, benzodiazepinas, cocaína, anfetaminas, tetra-hidro-cannabinnol, opiáceos y barbitúricos. Los resultados de los análisis toxicológicos de las muestras de orina debían ser negativos a todas las drogas analizadas para poder proceder con el estudio. En el caso de que hubiera aparecido un positivo para alguna de las drogas analizadas, lo cual nunca llegó a producirse, al sujeto se le hubiera enviado de regreso a su domicilio, citándosele para otro día.

Todos los estudios comenzaron entre las 10:00 y las 11:00 horas. Tras haberles colocado los electrodos para el registro del EEG y de las constantes fisiológicas, así como el catéter intravenoso antecubital para la toma de las muestras de sangre, a los sujetos se les llevaba a la cámara experimental (figura 5) donde debían permanecer sentados en posición semisupina hasta la finalización de la sesión experimental. Dicha cámara estaba atenuada de luz y sonido, y aislada de las ondas electromagnéticas con el fin de evitar toda interferencia con el registro del EEG. Por otro lado, la cámara estaba equipada mediante

un sistema de intercomunicación y un circuito cerrado de televisión con el fin de obtener contacto audiovisual permanente con el sujeto.

Una vez instalados cómodamente en la cámara experimental, a los sujetos se les pedía que se intentaran relajar y que permanecieran con los ojos cerrados pero evitando dormirse. A los sujetos se les recordaba, una vez más, como manipular el joystick para responder los cuestionarios y en el caso de que detectasen la cocaína y experimentasen euforia o disforia. Los primeros 25 minutos del experimento (-25 hasta el tiempo 0) se utilizaron para obtener el EEG, los PER auditivos, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, y los datos subjetivos (mediante el ARCI y las EAV) y farmacocinéticos basales. Después de 30 minutos de adaptación a la cámara experimental, en el tiempo 0, a los sujetos se les pedía que se autoadministraran la dosis de cocaína por vía intranasal, mediante una inhalación profunda por cada uno de los dos orificios nasales. La actividad electroencefalográfica y electrocardiográfica espontánea era registrada de forma continuada durante la totalidad del experimento. Las respuestas subjetivas eran obtenidas mediante un aparato instrumental, un joystick, para lograr que los artefactos EEG fueran mínimos (Lukas et al, 1986c; Lukas and Mendelson, 1988). En la tabla 2 se muestra la secuencia de pruebas durante la sesión experimental.

FIGURA 5. - VISIÓN ESQUEMÁTICA DEL SUJETO EN LA CÁMARA EXPERIMENTAL



5. - VARIABLES DEPENDIENTES

5.1.- VARIABLES SUBJETIVAS

5.1.1.- LAS RESPUESTAS SUBJETIVAS A TRAVÉS DEL JOYSTICK

Debido a que los informes verbales o escritos de los cambios percibidos en el estado de ánimo pueden comprometer la precisión del registro electroencefalográfico (Matousek y Petersen, 1983; Otto, 1965), las respuestas subjetivas a la cocaína, así como las respuestas a los distintos cuestionarios se recogieron en el presente estudio mediante un joystick de ordenador adaptado para ser usado con estos fines. Este aparato ha sido diseñado en el propio laboratorio con el fin de obtener, de forma no verbal y de modo inmediato, los efectos subjetivos experimentados tras la administración de una sustancia psicoactiva. Ha sido utilizado en diversos estudios llevados a cabo en el Laboratorio de Neurofarmacología Clínica sobre los efectos subjetivos del alcohol, la marihuana y la cocaína (Lukas et al, 1986 a-d; Lukas y Mendelson, 1988; Lukas et al, 1989; 1991; 1994 y 1996).

El joystick estaba conectado a un canal de entrada del polígrafo, así como a un ordenador con el fin de poder correlacionar las respuestas subjetivas y los cuestionarios con los efectos fisiológicos y electrofisiológicos de la droga. El instrumento consistía en una caja con unas dimensiones de 10 cm de anchura, 15 cm de longitud y 15 cm de altura. De esta unidad partía empuñadura de 15 cm de altura x 5 cm de grosor. La tensión en el joystick es mantenida mediante muelles contrapuestos, colocados de tal forma que requiriesen aproximadamente 1 Newton de fuerza para sostenerlo hacia delante. El aparato

constaba de un mecanismo de resorte, de modo que retornaba a la posición neutra al ser soltado. Los sujetos debían mover el joystick de su posición neutra en el momento en el que empezasen a detectar los efectos de la cocaína. Ya que la simple detección de los efectos de una droga es independiente de la calidad de las sensaciones experimentadas (ya sean positivas o negativas), el joystick constaba, además, de dos botones con el fin de poder registrar las sensaciones de euforia o disforia que pueden asociarse con el consumo de cocaína. A los sujetos se les daba de forma reiterada cuidadosas instrucciones para que apretasen un botón u otro tan pronto como experimentasen sentimientos de euforia o disforia, respectivamente, debiendo soltar los botones en el momento en que dejaran de experimentar dichos efectos. Junto a las instrucciones verbales ya mencionadas de como utilizar el joystick, en la cámara experimental figuraba el siguiente recordatorio de como operar el joystick:

- Hacia delante: “cuando experimentase los efectos de la cocaína”
- Posición neutra: “cuando los efectos de la cocaína hubiesen desaparecido por completo”
- Botón superior: “cuando experimentase unos efectos muy placenteros o de euforia”
- Botón inferior: “cuando experimentase unos efectos muy desagradables o de disforia”

Por último, antes de iniciar la sesión experimental, se aclaraba a los sujetos que debían entender por los términos de euforia (una intensa sensación de bienestar) y disforia (una intensa sensación desagradable), utilizados para describir los efectos inducidos por las sustancias psicoactivas. Se les señalaba que debían apretar los respectivos botones únicamente cuando experimentasen sensaciones de intensa euforia o disforia, las cuales debían ser claramente distintas de las asociadas con el movimiento del joystick hacia delante, indicativo de la detección de la droga. Así mismo, se les recordaba que no debían confundir la detección de los efectos de la cocaína con la sensación de entumecimiento que la droga produce a nivel nasal, ni con la sensación de cosquilleo a nivel buco-faríngeo.

Tal como se ha indicado previamente el Laboratorio de Neurofarmacología Clínica Nuestro tiene una amplia experiencia altamente positiva con la utilización de este instrumento, y en estudios previos los sujetos han dominado rápida y fácilmente el manejo del joystick.

5.1.2.- LAS ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES (EAV)

Como una medida complementaria de los efectos subjetivos de la cocaína, se utilizaron en el presente estudio una serie de escalas analógicas visuales (EAV) administradas a través de la pantalla de un ordenador. A los sujetos se les pedía que respondieran mediante la utilización del joystick a nueve EAV. Para ello debían mover un cursor sobre una línea horizontal de 100 mm de longitud en las que figuraban las palabras “not at all” (“nada”) y “most ever” (“más que nunca”) en cada uno de los extremos de las líneas para responder, en función de como se sintiesen en el momento preciso en que éstas

apareciesen en la pantalla, a cada una de las siguientes preguntas:

- *“How good do you feel?” (“¿Cuan bien se siente?”),*
- *“How happy do you feel?” (“¿Cuan contento se siente?”),*
- *“How high do you feel?” (“¿Cuan colocado se siente?”),*
- *“How stimulated do you feel?” (“¿Cuan estimulado se siente?”),*
- *“How intoxicated do you feel?” (“¿Cuan intoxicado se siente?”),*
- *“How anxious do you feel?” (“¿Cuan ansioso se siente?”),*
- *“How bad do you feel?” (“¿Cuan mal se siente?”),*
- *“How strong is your desire to use cocaine?” (“¿Cuan fuerte es su deseo de consumir cocaína?”), y*
- *“How strong is your desire not to use cocaine?” (“¿Cuan fuerte es su deseo de no consumir cocaína?”).*

Todas estas EAV han sido utilizadas en múltiples trabajos de investigación y han demostrado ser de gran utilidad en el estudio de los efectos subjetivos de sustancias psicoactivas (Higgins et al, 1990; Foltin y Fischman, 1991; Foltin et al, 1993; Lukas et al, 1996).

5.1.3.- EL ADDICTION RESEARCH CENTER INVENTORY (ARCI)

Junto con las EAV, en el presente estudio también se administró a través del ordenador una versión abreviada del Addiction Research Center Inventory (ARCI). El ARCI es un cuestionario de auto-administración de 550-items de verdadero/falso

desarrollado con el fin evaluar los efectos subjetivos inducidos por gran variedad de sustancias psicoactivas (Haertzen, 1965 y 1966). Versiones abreviadas de este cuestionario han sido ampliamente utilizadas a lo largo de las tres últimas tres décadas en estudios sobre el potencial de abuso de múltiples sustancias, y han permitido obtener evaluaciones repetidas de los efectos subjetivos tras la administración de diversos compuestos al ser comparados con placebo y con drogas ya estudiadas. En el presente estudio administramos la versión abreviada más frecuentemente utilizada del cuestionario ARCI, desarrollada por Martin y cols. (1971), consistente de 49 items. Esta versión se ha mostrado particularmente sensible a los efectos de drogas estimulantes. Cabe reseñar por otro lado que esta versión del cuestionario ha sido recientemente traducida y validada al castellano (Lamas et al, 1994).

Al igual que las EAV, el ARCI también fue administrado a través de una pantalla de ordenador. Los sujetos únicamente tenían que mover el cursor mediante el joystick previamente descrito para seleccionar la respuesta que más se adecuase a como se sentían en el momento preciso en que el cuestionario apareciese en la pantalla. A continuación la siguiente pregunta se presentaba automáticamente y a la finalización del cuestionario, éste se puntuaba automáticamente en función de las distintas subescalas. Esta versión del ARCI consta de las siguientes cinco escalas:

- ❖ *MBG* (“*Morphine Benzadrine Group*” - *Grupo Morfina Benzadrina*), una escala que fundamentalmente mide euforia,
- ❖ *PCAG* (“*Pentobarbital Chlorpromazine Alcohol Group*” - *Grupo Pentobarbital Clorpromazina Alcohol*), una medida de sedación y letargia,

- ❖ *LSD* (“*Lysergic Acid Diethylamide*” *escala del ácido lisérgico de dietilamida*), que mide cambios disfóricos y simpaticomiméticos,
- ❖ *BG* (“*Benzedrine Group*” - *grupo benzedrina*), escala sensible a los estimulantes,
- ❖ *A* (“*Amphetamine*” - *escala de anfetaminas*), una escala derivada empíricamente, sensible a los efectos de la d-anfetamina.

Las EAV y el cuestionario ARCI fueron administrados en ocho ocasiones durante cada sesión experimental: 10 minutos antes y 10, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos después de haber esnifado la cocaína o el placebo. Se requerían aproximadamente dos minutos para completar las EAV y unos tres minutos para el ARCI.

5.2.- VARIABLES FISIOLÓGICAS

Con el fin de obtener registro electrocardiográfico continuo durante la totalidad de la sesión experimental, se colocaron dos electrodos standard sobre el pecho de los sujetos. Dichos electrodos fueron utilizados también para obtener el registro de la frecuencia cardíaca durante los 30 minutos de registro basal y durante 90 minutos tras la autoadministración de cocaína o placebo. Así mismo, a los sujetos se les colocaba un manguito para la medición automática de la presión arterial, obteniéndose registros 10 minutos antes y 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180 y 240 minutos tras haber esnifado la droga, mediante un monitor de presión arterial modelo Marshall 94 (Omron Healthcare Inc., Vernon Hills, Illinois, Estados Unidos). Mediante este aparato se obtuvieron registros de la presión arterial sistólica, diastólica, así como de la presión arterial media.

Con el fin de asegurar su bienestar físico, a los sujetos no se les permitió abandonar el recinto del laboratorio hasta que su presión arterial y frecuencia cardíaca hubieran retornado a los niveles basales.

5.3.- MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COCAÍNA

5.3.1.- EXTRACCIÓN Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE

El estudio incluía la extracción de frecuentes muestras de sangre para el análisis de los niveles de plasmáticos cocaína y dos de sus metabolitos, benzoilecgonina y metil-éster de ecgonina. A los sujetos se les insertaba un catéter intravenoso (aguja y catéter tromboresistente de Kowarski-Cormed Thromboresistant; Dak Med Inc, Buffalo, Nueva York, Estados Unidos) en una vena antecubital. El catéter, que tenía una longitud de 250 cm, estaba conectado por el lado distal a una jeringuilla de 10 ml montada sobre una bomba de extracción (Harvard Apparatus, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos) situada fuera de la cámara experimental para así reducir las molestias para el sujeto. La bomba estaba fijada para extraer sangre a una tasa de 1.0 ml/min. Junto con las muestras basales, tal como puede apreciarse en la tabla 2, durante la primera hora tras la administración de la droga se obtuvieron muestras cada cinco minutos, para a continuación ralentizar la bomba de extracción y obtener el resto de muestras a los 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210 y 240 minutos. De las jeringas las muestras de sangre eran traspasadas a tubos de cristal que contenían fluoruro sódico para prevenir la hidrólisis. A continuación las muestras eran

inmediatamente centrifugadas durante 10 minutos a 1500 rpm mediante una centrifugadora Van Guard V6000 Compact Centrifuge (Hamilton Bell Inc., Montvale, New Jersey, Estados Unidos) con el fin de separar el plasma. Por su parte las células eran desechadas en contenedores biológicos proporcionados por el hospital. El plasma, sin embargo, era almacenado en tubos de polipropileno y congelado inmediatamente a -70°C para el posterior análisis de los niveles de cocaína y sus metabolitos.

5.3.2.- ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

Las muestras de plasma fueron extraídas mediante tecnología en fase sólida con el fin de aumentar la detectabilidad, y fueron analizadas posteriormente mediante técnicas cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS) (Cone et al, 1994). Para ello se utilizó un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5890 interconectado con un detector selectivo de masas Hewlett-Packard 5970, calibrado para operar en el modo de monitorización de iones seleccionados (SIM).

Las concentraciones de cocaína y de sus metabolitos benzoilecgonina y metil-éster de ecgonina fueron medidos simultáneamente y cuantificadas mediante su comparación con valores estándar de referencia. Análogos deuterados de la cocaína, benzoilecgonina y metil-éster de ecgonina fueron utilizados como referencias internas. El límite de sensibilidad fue establecido en 5 nanogramos por mililitro de plasma para cada una de los metabolitos analizados.

5.3.3.- DETERMINACIÓN DE LA COLINESTERASA PLASMÁTICA

Tal como ya se ha señalado anteriormente, aquellos individuos con un déficit de colinesterasas plasmáticas, o con una baja actividad de estas enzimas, podrían presentar un metabolismo más lento de la cocaína, con lo que a su vez se prolongarían los efectos agudos de esta droga, así como sus efectos tóxicos (Devenyi, 1989; Hoffman et al, 1992). Por este motivo se decidió analizar la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática en cada uno de los sujetos que participaron el estudio. Dicho análisis se llevó a cabo mediante la evaluación del porcentaje de inhibición de la enzima por el substrato dibucaína. Los resultados son convertidos en un coeficiente o *número de dibucaína* (Kalow y Genest, 1957).

5.4.- REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

5.4.1.- REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA

La actividad eléctrica cerebral fue registrada a través de 19 electrodos de estaño acoplados al cuero cabelludo mediante una Electro-Cap (Electro Cap Inc., Eaton, Ohio, Estados Unidos) mediante el sistema 10-20 propuesto por la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (Jasper, 1958). La actividad EEG fue registrada a partir de los siguientes electrodos: F₃, F₄, C₃, C₄, P₃, P₄, O₁, O₂, Fp₁, Fp₂, F₇, F₈, T₃, T₄, T₅, T₆, F_Z, C_Z, P_Z. Las señales electroencefalográficas y electrocardiográficas se registraron sobre papel mediante un polígrafo Nicolet Model 1A98 de 21 canales (Nicolet Biomedical Instruments, Madison, Wisconsin, Estados Unidos) y se

grabaron en vídeo a través del sistema VHS (Biomedical Monitoring Systems Tape 32) de modo que todos los datos electroencefalográficos y electrocardiográficos pudiesen quedar almacenados para su posterior análisis "off-line". Un generador digital codificado en función del tiempo registraba una serie de pulsos en el canal de audio de la cinta de vídeo que estaban sincronizados con las marcas temporales del polígrafo, con el fin de facilitar la localización de fragmentos del trazado electroencefalográfico que se correspondiesen con respuestas conductuales específicas. Durante el registro de la actividad eléctrica cerebral los electrodos fueron referenciados a ambas orejas, si bien para la generación de los mapas topográficos se utilizó una referencia promediada .

5.4.2.- ANÁLISIS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS (PER) P₃₀₀

Los potenciales evocados relativos P₃₀₀ proporcionan una medida de la actividad eléctrica cerebral durante el procesamiento de una prueba de discriminación (v.gr., la detección de un suceso infrecuente). Los PER P₃₀₀ pueden ser generados mediante tres modalidades de estímulos (auditivos, visuales y somatosensoriales). Sin embargo, en el presente estudio se decidió que los estímulos auditivos eran los que se integraban más adecuadamente al diseño experimental. Los potenciales evocados relativos fueron registrados durante una prueba de atención selectiva basada en el paradigma del oddball (Squires et al, 1977; Polich, 1986 y 1987). Para ello a los sujetos se les presentaron tonos binaurales puros bien de 1 kHz (tono frecuente) o de 2 kHz (tono diana), de 70 dB, con una duración de 10 milisegundos, y un tiempo de subida y bajada de 9 milisegundos. Los tonos diana constituían aproximadamente el 25% del total de tonos. Los tonos aparecían cada 2.2

segundos con el fin de evitar la superposición de los mismos, y se presentaban de forma pseudorandomizada (dos tonos raros nunca se presentaban consecutivamente). A los sujetos se les requería que apretasen un botón mediante un aparato que tenían en una de sus manos y que estaba conectado con el ordenador.

Para la identificación de las ondas se siguieron los siguientes criterios: N_{100} y N_{200} - las principales ondas negativas con una latencia de 90-130 milisegundos y 180-220 milisegundos, respectivamente; P_{200} y P_{300} - principales ondas positivas que aparecían a los 180-250 milisegundos y a los 250-500 milisegundos, respectivamente.

Tal como se aprecia en la tabla 2, la prueba de los PER fue llevada a cabo durante el registro basal, 10 minutos antes de la administración de la droga y 10, 30 y 60 minutos tras haber esnifado la cocaína o el placebo.

Inicialmente el análisis de la amplitud y la latencia de la onda P_{300} de los PER fue llevado a cabo sobre los electrodos situados sobre la línea media, a nivel frontal (Fz), del vértex (Cz) y a nivel parietal (Pz), debido a que la magnitud del componente P_{300} de los potenciales evocados es máxima sobre la línea media. Con el propósito de caracterizar de forma más detallada el componente P_{300} el análisis del mismo se completó mediante el análisis de las amplitudes medias de cinco agrupaciones de electrodos, así como con el análisis de la amplitud media del total de electrodos (Cohen et al, 1995). Estos cinco grupos de electrodos fueron los siguientes:

- Electrodo frontales: F₃, F_Z, y F₄,
- Electrodo mediales: F_Z, C_Z, P_Z, y O_Z,
- Electrodo occipitales: P₃, P_Z, P₄, O₁, O_Z, y O₂,
- Electrodo izquierdos: F₃, C₃, P₃, y O₁,
- Electrodo derechos: F₄, C₄, P₄, y O₂.

5.4.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

Se siguieron los mismos procedimientos usados en previos estudios llevados a cabo en el laboratorio de Neurofarmacología Clínica para cuantificar los cambios en la actividad eléctrica cerebral inducidos por sustancias psicoactivas (Lukas et al, 1986b-d; 1987a y b; Lukas y Mendelson, 1988; Lukas et al, 1989, 1990 y 1991; Lukas, 1993; Lukas et al, 1995). Debido a que la actividad electroencefalográfica no sigue una distribución Gaussiana, se emplearon una serie de procedimientos para la cuantificación de los datos. En primer lugar, la potencia absoluta en cada banda de frecuencias era transformada logarítmicamente ($\log X$) con el fin de corregir distribuciones sesgadas (John et al, 1988; Faux y McCarley, 1990). En segundo lugar, se usaron técnicas estadísticas de multivarianza (Tatsuoka, 1971; Duffy et al 1982; Harris, 1975; O'Brien y Kaiser, 1985) para generar mapas de probabilidad significativa que representaban la actividad topográfica electroencefalográfica como unidades de desviación típica de la actividad control del sujeto. En tercer lugar, los potenciales evocados relativos fueron sometidos a análisis de componentes y pruebas de multivarianza con el fin de determinar la amplitud y la latencia de la onda P₃₀₀. Mediante análisis de multivarianza (MANOVA) unifactorial se

compararon simultáneamente electrodos de interés mientras se mantenía el error tipo I a un nivel aceptable. Básicamente se trata de una prueba de t “protegida”, equivalente a la prueba de T^2 de Hotelling usada habitualmente cuando el número de grupos de estudio es igual a dos (Faux and McCarley, 1990).



6. – ADMINISTRACIÓN DE LA COCAÍNA

Tal como se ha descrito previamente, la cocaína o el placebo se administraban en condiciones doble ciego. El hidrocloreto de cocaína proporcionada por los laboratorios Mallinkrodt (St. Louis, Missouri, Estados Unidos) fue administrada a una dosis de 0.05 (placebo) y 0.9 (dosis activa) mg/kg de peso. La droga era mezclada con una pequeña cantidad de lactosa hasta lograr una masa total de 1.0 mg/kg. Tanto el placebo como la dosis activa eran auto-administrados por vía intranasal mediante un recipiente y tubo de cristal para esnifar diseñado con este fin (Lukas et al, 1994). Este aparato (figura 6) no solo permitía la administración de la totalidad de una dosis determinada, sino que además presentaba la ventaja de que el sujeto no manipulase el aparato o la dosis. Esto facilita que el sujeto pudiese mantener una de sus manos sujetando el joystick, y que mantuviese quieto el brazo al que estaba insertado el catéter intravenoso. Los sujetos debían esnifar la mitad de la dosis por cada uno de los orificios nasales, debiendo haber consumido la totalidad de la dosis en un tiempo de 30-60 segundos.

FIGURA 6. - APARATO PARA LA AUTOADMINISTRACIÓN NASAL DE COCAÍNA



Aparato para la autoadministración intranasal de cocaína. El aire exhalado penetra por la cámara externa, causando una turbulencia que empuja el polvo de cocaína hacia arriba a través de la cámara interna.

7. - LOS RIESGOS POTENCIALES ASOCIADOS CON LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

7.1.- RIESGOS POTENCIALES DEL ESTUDIO

Los riesgos potenciales asociados con la participación en este estudio se enclavaban dentro de cuatro categorías:

- irritación local causada por los procedimientos de registro electroencefalográficos,
- hematoma o infección secundarios a la inserción del catéter intravenoso,
- intoxicación y efectos tóxicos debidos a la cocaína, y
- el potencial adictivo de la droga.

Los riesgos debidos a los mecanismos de registro de la actividad eléctrica cerebral y de los datos fisiológicos eran prácticamente inexistentes al tratarse de procedimientos no invasivos, aceptados clínicamente y llevados a cabo siguiendo las pautas de seguridad marcadas por la Sociedad Americana de Electroencefalografía (American Electroencephalographic Society, 1986). Éstas incluyen las directrices para evitar la transmisión del virus del SIDA. Por otro lado, a los sujetos se les podría producir un hematoma causado por el catéter para la obtención de las muestras de sangre. Sin embargo, el riesgo de esto era mínimo y los sujetos fueron informados extensamente sobre esta posible consecuencia. Así mismo, el riesgo de infección también era reducido debido a las estrictas medidas de asepsia que se mantuvieron durante todo el proceso de preparación, inserción y extracción del catéter.

Múltiples trabajos han mostrado que los estudios de investigación que incluyen la administración cocaína y/u otras sustancias psicoactivas puede ser llevada a cabo con total seguridad (Foltin et al, 1988; Fischman et al, 1990; Lukas, 1991a; Farré et al, 1993; Foltin et al, 1995; Lukas et al, 1996). El potencial adictivo era prácticamente inexistente debido a que se utilizó la dosis mínima para lograr los objetivos propuestos. A los sujetos también se les explicó detalladamente los riesgos asociados con el consumo de cocaína, particularmente la posibilidad de taquicardia (Foltin et al, 1995; Schindler et al, 1995). Sin embargo, en experimentos previos realizados en el propio laboratorio, únicamente se han observado aumentos moderados y de breve duración en la frecuencia cardíaca (Lukas et al, 1987a; Lukas, 1991b; Lukas et al, 1996). Las dosis utilizadas en el estudio están dentro del margen de dosis utilizadas con plena seguridad en este y en otros laboratorios. Por otro lado, no existen evidencias que muestren que la exposición a sustancias psicoactivas en un laboratorio de investigación aumenten los deseos de un sujetos de consumir drogas, o lleve al individuo al abuso o dependencia (College on Problems of Drug Dependence, 1995).

7.2.- PROCEDIMIENTOS PARA MINIMIZAR LOS RIESGOS

Se procedió con extremo cuidado en todas las fases del estudio para asegurar el bienestar de los sujetos. Se empleó una completa y minuciosa batería de screening con el fin de identificar a todo aquel sujeto con un trastorno psiquiátrico o físico subyacente y que le podía hacerle particularmente vulnerables a alguna de las pruebas del estudio. Durante la realización del estudio, a los sujetos se les monitorizaba continuamente las constantes vitales con el fin detectar posibles alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión

arterial. Además, el laboratorio donde se llevaron a cabo los experimentos estaba equipado con un completo equipo de reanimación.

Los posibles riesgos asociados con la participación en el estudio también se minimizaban al mantener a los sujetos en el laboratorio hasta que todos los signos manifiestos de intoxicación hubiesen desaparecido y las constantes fisiológicas se hubieran normalizado. Así mismo, a los sujetos se les proporcionó transporte mediante taxi a sus casas para prevenir que condujeran sus propios vehículos. Un miembro del equipo de investigación siempre acompañaba al sujeto hasta el taxi, dándole instrucciones al conductor para que llevase al sujeto a su domicilio. No se permitió que el sujeto tomase el taxi para ir al trabajo o a alguna otra dirección.

La confidencialidad estaba asegurada mediante la asignación a cada sujeto de un código numérico o de caracteres (nunca sus iniciales) para toda la documentación y las hojas de recogida y análisis de datos. Además, todos los formularios y datos de evaluación clínica eran almacenados en un archivador cerrado con llave, situado a su vez en una habitación cerrada bajo llave. No se grabó a los sujetos ni mediante magnetófono, ni mediante video, a pesar de que eran observados durante la realización de los experimentos mediante circuito cerrado de televisión.

En lo referente a la cantidad de sangre extraída a cada sujeto, ésta nunca era superior a una unidad de sangre para la totalidad de las dos sesiones experimentales. Las muestras de plasma eran separadas de las células y congeladas para el análisis subsiguiente de los niveles plasmáticos de cocaína. Todos los hematíes fueron deshechados en

contenedores para material biológico proporcionados por el hospital.

Tanto el protocolo de investigación como el documento de consentimiento informado fueron revisados minuciosamente y aprobados por el comité ético de investigación del McLean Hospital.

7.3.- JUSTIFICACIÓN DE LOS RIESGOS DEL ESTUDIO

La relación riesgo/beneficio en el presente estudio fue relativamente baja debido fundamentalmente a que las pruebas eran no invasivas o mínimamente. Como nuestro objetivo era estudiar los efectos euforizantes de la cocaína, se administraron dosis relativamente bajas con el fin de evitar que los efectos periféricos obscureciesen las respuestas centrales. Por otro lado, los conocimientos beneficiosos que el diseño experimental podía proporcionar eran potencialmente muchos. No solo permitió ampliar los conocimientos sobre los mecanismos neurobiológicos de la cocaína, sino que además la realización del estudio proporcionó una oportunidad única de observar directamente los cambios bruscos en la actividad eléctrica cerebral durante la euforia inducida por esta droga simpaticomimética. Así mismo, nos permitió determinar si los antecedentes familiares de alcoholismo alteraban dichas respuestas. Esta información puede ser de gran importancia para detectar sujetos con una mayor susceptibilidad a desarrollar un trastorno de abuso o dependencia a la cocaína, y por lo tanto podría aportar más conocimientos que ayudasen en el desarrollo de campañas preventivas más eficaces.

8. - ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los resultados se ha llevado a cabo por medio del programa SPSS, versión 7.0, para el entorno Windows (Norusis, 1994). Con el fin de asegurar que las posibles diferencias en las respuestas subjetivas, fisiológicas, electrofisiológicas y farmacocinéticas no se debieran a diferencias en las características de los dos grupos de sujetos, en primer lugar se procedió al análisis de las mismas. Las características personales y sociodemográficas, los antecedentes toxicológicos, y las puntuaciones en la escala para la valoración de la depresión de Beck fueron analizados mediante la prueba de χ^2 para las variables cualitativas, recurriendo al test exacto de Fisher cuando la frecuencia esperada en una celda era inferior a cinco; el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student. Estas mismas pruebas estadísticas también fueron aplicadas para el análisis de los datos subjetivos, fisiológicos y electrofisiológicos basales, así como para el análisis de las respuestas subjetivas obtenidas mediante el joystick de ordenador. El nivel de significatividad estadística se estableció a valores de $p < 0.05$.

La evolución temporal de las respuestas subjetivas obtenidas a través de las EAV y del ARCI, las mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, los datos farmacocinéticos y los datos procedentes de los potenciales evocados relativos P_{300} durante las sesiones experimentales fueron analizados mediante una prueba de análisis de varianza (ANOVA) bifactorial de mediciones múltiples, en la que la dosis de cocaína y los antecedentes familiares de alcoholismo eran las variables independientes. En aquellos casos en los que se halló significatividad estadística en la evolución temporal de cualquiera

de las variables dependientes, se llevó a cabo un análisis post-hoc mediante una prueba de ANOVA unifactorial para la identificación de los puntos temporales en que pudieran haber diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores medios de cada una de las variables dependientes.

TABLA 2. - SECUENCIA DE ACONTECIMIENTOS DURANTE LA SESIÓN EXPERIMENTAL

* *Previo al inicio de la sesión experimental.* - Administración de la Escala para la Depresión de Beck y análisis toxicológico de orina.

Tiempo (min)	Sesión experimental
-25	Inicio de la monitorización basal (EKG y EEG).
-20	Inicio de la recogida de las muestras de niveles plasmáticos de cocaína .
-10	Recogida de datos basales: PA, P₃₀₀, ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i>
0	Administración intranasal de placebo o 0.90 mg/kg de cocaína . <i>Muestra de sangre.</i>
5	<i>Muestra de sangre.</i>
10	Toma de PA . Administración de P₃₀₀, ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i>
15	<i>Muestra de sangre.</i>
20	Toma de PA . <i>Muestra de sangre.</i>
25	<i>Muestra de sangre.</i>
30	Toma de PA . Administración de P₃₀₀, ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i>
35 - 40	<i>Muestra de sangre.</i>
45	Toma de PA . <i>Muestra de sangre.</i>
50 - 55	<i>Muestra de sangre.</i>
60	Toma de PA . Administración de P₃₀₀, ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i>
75	Toma de PA . <i>Muestra de sangre.</i>
90	Toma de PA . Administración de ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i>
105	<i>Muestra de sangre.</i>
120	Toma de PA . Administración de ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i>
150	<i>Muestra de sangre.</i>
180	Toma de PA . Administración de ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i>
210	<i>Muestra de sangre.</i>
240	Toma de PA . Administración del ARCI y EAV . <i>Muestra de sangre.</i> Fin de la sesión experimental.

PA = Presión Arterial
 ARCI = Addiction Research Center Inventory
 EAV = Escala Analógica Visual

IV.

RESULTADOS

1. - CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Catorce varones, voluntarios sanos, cAFA con una edad media de 26.4 años [intervalo: 22-34] y un índice de masa corporal medio (± 1 Error Standard de la Media o SEM) de 22.0 (± 0.7) kg/cm², y 14 sujetos sAFA cuya edad media era de 26.1 años [21-35] y su índice de masa corporal 23.6 (± 0.6) kg/cm² fueron incluidos en el estudio. Once (78.6%) sujetos en el grupo cAFA y 12 (85.7%) pertenecientes al grupo sAFA eran de raza blanca, un (7.1%) individuo cAFA y un (7.1%) sAFA eran de raza negra, 1 (7.1%) sujeto cAFA y 1 (7.1%) sAFA eran de procedencia hispana, y por último un sujeto cAFA (7.1%) era de origen árabe. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la edad, en la procedencia étnica o en el índice de masa corporal entre los dos grupos. Así mismo, tampoco surgieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los parámetros bioquímicos y hematológicos obtenidos a partir del análisis de sangre llevado a cabo durante el proceso de selección, tal como se puede observar en la Tabla 3. En dicha tabla se presentan los niveles de hemoglobina, el hematocrito, el volumen corpuscular medio, así como las concentraciones de albúmina, proteínas totales, urea, glutámico-oxalacético transaminasa (GOT), glutámico-pirúvico transaminasa (GPT), gamma glutamil transferasa (GGT), triglicéridos y colesterol. Todos estos parámetros se encontraban dentro de los niveles normales.

TABLA 3. - Parámetros bioquímicos y hematológicos de los sujetos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo (cAFA y sAFA) ^Ψ, #.

<i>DATOS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS</i>	<i>Sujetos cAFA (n = 14)</i>	<i>Sujetos sAFA (n = 14)</i>
<i>Hemoglobina (g/100 ml)</i>	14.80 ± 0.20	14.98 ± 0.28
<i>Hematocrito (%)</i>	45.60 ± 0.50	45.59 ± 0.87
<i>Volumen Corpuscular Medio (fL)</i>	91.80 ± 1.18	91.14 ± 1.30
<i>Albúmina (g/100 ml)</i>	4.70 ± 0.06	4.66 ± 0.07
<i>Proteínas totales (ng/ml)</i>	7.20 ± 0.09	7.04 ± 0.11
<i>Urea (mg/100 ml)</i>	15.10 ± 0.90	12.50 ± 1.19
<i>GOT (U/L)</i>	21.30 ± 3.21	20.29 ± 1.59
<i>GPT (U/L)</i>	16.60 ± 2.52	18.50 ± 3.94
<i>GGT (U/L)</i>	20.30 ± 4.80	18.79 ± 3.18
<i>Triglicéridos (mg/100 ml)</i>	106.00 ± 9.86	136.57 ± 34.48
<i>Colesterol (mg/100 ml)</i>	173.20 ± 8.92	166.43 ± 10.61

^Ψ Los valores se expresan como medias ± SEM

diferencias no estadísticamente significativas

Los sujetos cAFA manifestaron haber consumido cocaína un total de 5.8 (\pm 0.9) veces en los 6 meses previos al estudio, mientras que el consumo medio de cocaína de los sujetos sAFA en dicho período fue de 8.1 (\pm 1.5) veces; estas diferencias no eran estadísticamente significativas. La vía habitual de consumo de la cocaína era la intranasal para todos los sujetos. Así mismo, un sujeto cAFA (7.1%) y 5 sAFA (35.7%) manifestaron haber consumido cocaína también por vía oral, 5 individuos cAFA (35.7%) y 4 sAFA (28.6%) la habían fumado; ninguno de los participantes en el estudio la había consumido por vía endovenosa. Tal como se puede observar en la Tabla 4 tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la edad media del primer consumo de cocaína, alcohol, cannabis y de tabaco, ni en el consumo mensual medio de alcohol y cannabis en los 6 meses anteriores al estudio. Por otro lado, dos sujetos cAFA (14.3%) y tres sAFA (21.4%) manifestaron haber consumido anfetaminas en los doce meses previos al estudio; ninguno de ellos las habían consumido más de un total de diez veces en ese espacio de tiempo. En lo referente al consumo de nicotina en dicho período de tiempo, 4 sujetos cAFA (28.6%) y 6 sAFA (42.9%) no eran fumadores, 8 individuos cAFA (57.2%) y 6 sAFA (42.9%) eran fumadores de menos de un paquete diario, y por último 2 sujetos cAFA (14.3%) y otros 2 sAFA (14.3%) fumaban más de un paquete de cigarrillos al día. Tampoco surgieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de estas variables.

Tal como se ha indicado anteriormente, a los sujetos se les administraba la escala para la valoración de la depresión de Beck (BDI) antes de cada sesión experimental con el fin de descartar que una alteración del estado de ánimo pudiese afectar los resultados del

estudio. La puntuación media en el BDI fue de 1.5 (± 0.4) para los sujetos cAFA y de 2.4 (± 0.5) para los sujetos sAFA el día en que recibieron la dosis activa, mientras que fue de 2.4 (± 0.6) y de 2.2 (± 0.5), respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

TABLA 4. - Antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas de los sujetos varones, voluntarios con y sin antecedentes familiares de alcoholismo (cAFA y sAFA) ^Ψ.

CARACTERÍSTICAS	Sujetos cAFA (n = 14)	Sujetos sAFA (n = 14)	t [#] (df=26)
<i>Edad del primer consumo de cocaína (años)</i>	18.6 \pm 0.8	18.4 \pm 0.9	0.24
<i>Edad del primer consumo de alcohol (años)</i>	12.4 \pm 0.7	13.4 \pm 0.7	-0.95
<i>Consumo mensual de alcohol, en los 6 Meses previos (n° de bebidas)</i>	4.3 \pm 0.4	3.6 \pm 0.4	1.26
<i>Edad del primer uso de cannabis (años)</i>	14.7 \pm 0.9	13.9 \pm 0.8	0.68
<i>Consumo mensual de cannabis, en los 6 Meses previos (n° de cigarrillos)</i>	3.4 \pm 0.5	3.9 \pm 0.6	-0.66
<i>Edad del primer consumo de tabaco (años)</i>	13.4 \pm 0.7	14.3 \pm 1.0	-0.70

^Ψ Los valores se expresan como medias \pm SEM

[#] diferencias no estadísticamente significativas

2. - EFECTOS SUBJETIVOS DE LA COCAÍNA

2.1.- RESPUESTAS SUBJETIVAS OBTENIDAS MEDIANTE EL JOYSTICK

El joystick de ordenador modificado para la utilización en el estudio proporcionó una medida continuada e ininterrumpida del inicio y duración total de los efectos de la cocaína experimentados por los sujetos, así como de la aparición de efectos considerados como intensamente positivos o reforzantes (“euforia”) y de efectos considerados como intensamente negativos o desagradables (“disforia”).

Tan solo en cinco de las 28 sesiones experimentales en las que se administró el placebo manifestaron los sujetos haber detectado cocaína. Este fue el caso de dos individuos (14.3%) en el grupo cAFA y tres en el grupo sAFA (21.4%). La duración total en que estos 5 sujetos percibieron estar detectando cocaína tras la administración de placebo a partir de los datos provenientes del joystick fue de 14.4 (± 2.1) y 14.8 (± 9.4) minutos para los sujetos cAFA y sAFA, respectivamente. Debido a que tan pocos sujetos respondieron al placebo, estos datos no fueron incluidos en los subsiguientes análisis. Un sujeto cAFA (7.1%) y otro sAFA (7.1%) manifestaron experimentar euforia, siendo la duración total de la percepción de euforia de 1.0 y 5.0 minutos, respectivamente. Ninguno de los participantes en el estudio manifestó haber experimentado disforia tras la administración de placebo.

TABLA 5. - Efectos subjetivos de la cocaína en función de los datos recogidos mediante el joystick tras la administración aguda de cocaína (0.9 mg/kg) por vía intranasal en los sujetos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo ^ψ

<i>Variable</i>	<i>Sujetos cAFA</i> (n = 14)	<i>Sujetos sAFA</i> (n = 14)	<i>t</i> [#]	<i>df</i>
<i>Latencia a detectar cocaína (min.)</i>	7.7 ± 1.6	9.8 ± 4.5	-0.50	19
<i>Duración de los efectos de la cocaína (min.)</i>	31.7 ± 6.4	43.4 ± 8.7	-1.11	19
<i>Latencia a experimentar euforia (min.)</i>	8.5 ± 1.9	4.9 ± 1.9	1.27	14
<i>N° de episodios de euforia</i>	5.7 ± 1.4	5.3 ± 1.4	0.20	14
<i>Duración total de la euforia (min.)</i>	8.7 ± 2.8	7.9 ± 3.6	0.17	14
<i>Latencia a experimentar disforia (min.)</i>	18.6 ± 4.5	28.5 ± 26.9	-0.36	1.1
<i>N° de episodios de disforia</i>	3.3 ± 1.1	4.5 ± 2.5	-0.50	6
<i>Duración total de la disforia (min.)</i>	2.4 ± 1.4	4.3 ± 3.2	-0.64	6

^ψ Los valores se expresan como medias ± SEM

[#] diferencias no estadísticamente significativas

A partir de los datos obtenidos mediante el joystick, 12 (85.7%) individuos cAFA y 9 (64.3%) sAFA manifestaron haber detectado los efectos de la cocaína tras la administración de la dosis activa. Así mismo, 9 (64.3%) de los participantes en el grupo cAFA y 7 (50.0%) en el grupo sAFA reportaron experimentar sensaciones de euforia tras la administración de cocaína. Seis (42.9%) individuos cAFA y dos (14.3%) sAFA experimentaron sensaciones de disforia. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables mencionadas. Tal como se aprecia en la Tabla 5, tampoco surgieron diferencias significativas entre los sujetos cAFA y los sujetos sAFA en la latencia a detectar los efectos a la cocaína, la duración total de los efectos de la cocaína, la latencia a experimentar las sensaciones de euforia, el número de episodios de euforia, la duración total de la euforia, la latencia a experimentar los efectos disfóricos, el número de episodios de disforia y la duración total de las sensaciones de disforia.

2.2.- RESPUESTAS EN LAS ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES (EAV)

Los resultados en las diferentes EAV tras la administración de la dosis de cocaína y de placebo durante las sesiones experimentales para los dos grupos de sujetos obtenidos mediante el joystick de ordenador pueden observarse en las Figuras 7 - 15.

Mientras que la administración de placebo no provocó variaciones pronunciadas en las puntuaciones de las EAV, la dosis activa causó cambios apreciables en mayor o menor

medida en todas las EAV. Estos cambios en las puntuaciones de las EAV fueron máximos aproximadamente a los 10 minutos tras la administración de la cocaína, pudiéndose observar un retorno a las puntuaciones basales aproximadamente a los 60 minutos. A grandes rasgos, tras la administración de la dosis activa, los sujetos cAFA presentaron puntuaciones más altas que los sujetos sAFA en las EAV “*how good do you feel?*” (“¿Cuan bien se siente?”) (Figura 7); “*how happy do you feel?*” (“¿Cuan contento se siente?”) (Figura 8), “*how high do you feel?*” (“¿Cuan colocado se siente?”) (Figura 9), “*how stimulated do you feel?*” (“¿Cuan estimulado se siente?”) (Figura 10) y en el deseo de consumir cocaína (“*how strong is your desire to use cocaine?*”) (Figura 14). Por su parte, los sujetos sAFA mostraron puntuaciones superiores en las EAV “*how bad do you feel?*” (“¿Cuan mal se siente?”) (Figura 11) y “*how anxious do you feel?*” (“¿Cuan ansioso se siente?”) (Figura 12). Las diferencias entre ambos grupos fueron prácticamente inapreciables en la escala “*how intoxicated do you feel?*” (“¿Cuan intoxicado se siente?”) (Figura 13), y con respecto al deseo de no consumir cocaína (“*how strong is your desire not to use cocaine?*”) (Figura 15).

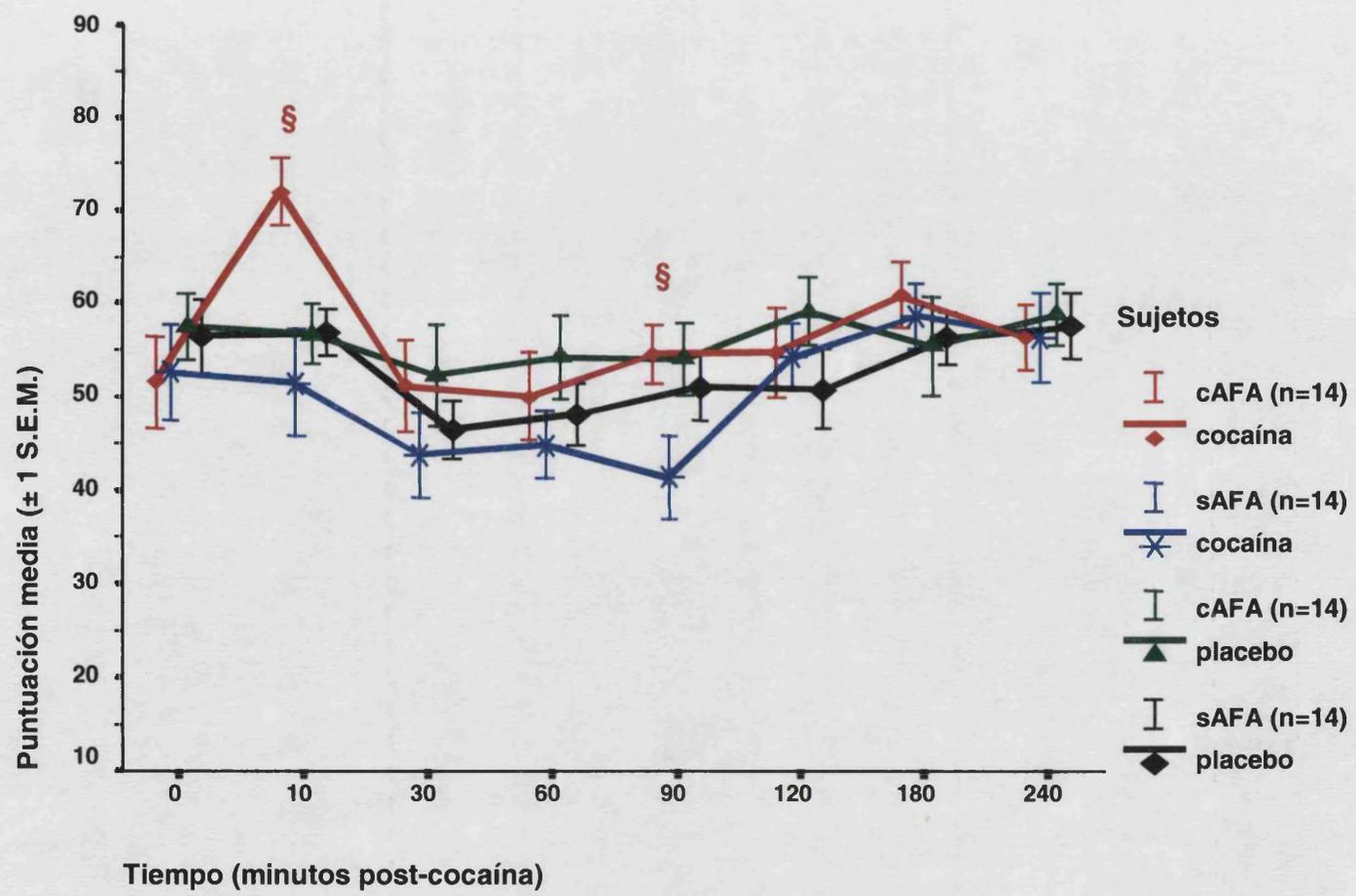
En el análisis mediante ANOVA bifactorial de medidas repetidas (con los antecedentes familiares de alcoholismo y la dosis de cocaína como variables independientes) se obtuvieron las siguientes interacciones estadísticas: En la EAV “*how good do you feel?*” (“¿Cuan bien se siente?”) se obtuvo una tendencia estadística para la interacción de la Dosis de cocaína x Grupo x Tiempo [$F(7)=1.87$, $p=.097$], así como un efecto significativo para la variable Tiempo [$F(7)=5.67$, $p<0.001$]. En la escala “*how high do you feel?*” (“¿Cuan colocado se siente?”) se apreció una interacción significativa de

Dosis x Tiempo [F(7)=7.10, $p<.001$] junto con un efecto significativo para la variable Tiempo [F(7)=20.27, $p<.001$]. También en el caso de las EAV “*how stimulated do you feel?*” (“¿Cuan estimulado se siente?”) y “*how intoxicated do you feel?*” (“¿Cuan intoxicado se siente?”) se observó una interacción significativa de Dosis x Tiempo [F(7)=6.58, $p<.001$ y F(7)=4.95, $p<.001$, respectivamente], así como un efecto significativo para la variable Tiempo [F(7)=16.97, $p<.001$ y F(7)=9.48, $p<.001$, respectivamente]. En la escala “*how bad do you feel?*” (“¿Cuan mal se siente?”) se encontró una tendencia estadística para la interacción de la Dosis x Tiempo [F(7)=2.14, $p=.058$] y un efecto significativo para la variable Tiempo [F(7)=3.55, $p<0.005$]. Por su parte, en la EAV “*how anxious do you feel?*” (“¿Cuan ansioso se siente?”) se obtuvo una interacción significativa de Dosis x Tiempo [F(7)=5.58, $p<.001$], una tendencia estadística en la interacción Grupo x Tiempo [F(7)=1.90, $p=.092$], así como un efecto significativo para la variable Tiempo [F(7)=7.58, $p<.001$]. Únicamente se pudo apreciar un efecto significativo para la variable Tiempo en las escalas “*how happy do you feel?*” (“¿Cuan contento se siente?”) [F(7)=4.07, $p<.003$] y “*how strong is your desire to use cocaine?*” (“¿Cuan fuerte es su deseo de consumir cocaína?”) [F(7)=6.66, $p<.001$]. Por último, no surgieron ningunas interacciones estadísticamente significativas en el análisis de la escala “*how strong is your desire not to use cocaine?*” (“¿Cuan fuerte es su deseo de no consumir cocaína?”).

El posterior análisis de las puntuaciones en las EAV en cada una de las mediciones reveló que tras la administración de la dosis activa (0.9 mg/kg) los sujetos cAFA presentaban puntuaciones significativamente más altas en la EAV “*how good do you feel?*” (“¿Cuan bien se siente?”) a los 10 minutos (72.1 ± 3.7 vs. 51.5 ± 5.7 ; $t=3.03$, $df=22.3$,

$p < .007$) y a los 90 minutos (54.6 ± 3.1 vs. 41.4 ± 4.4 ; $t=2.43$, $df=26$, $p < .03$) tras haber esnifado la dosis activa (Figura 7). A los 10 minutos tras la administración de la cocaína, los sujetos cAFA también presentaban puntuaciones significativamente superiores en la EAV “*how happy do you feel?*” (“¿Cuan contento se siente?”) (69.4 ± 4.8 vs. 51.1 ± 5.5 ; $t=2.52$, $df=26$, $p < .02$) (Figura 8), y puntuaciones marginalmente superiores en las EAV “*how high do you feel?*” (“¿Cuan colocado se siente?”) (67.0 ± 3.9 vs. 50.3 ± 7.2 ; $t=2.03$, $df=26$, $p=.052$) (Figura 8) y “*how stimulated do you feel?*” (“¿Cuan estimulado se siente?”) (69.8 ± 4.0 vs. 53.6 ± 6.9 ; $t=2.03$, $df=20.8$, $p=.055$) (Figura 10). En esta última escala, los sujetos sAFA fueron los que presentaron puntuaciones significativamente superiores a los 120 minutos (5.1 ± 2.6 vs. 18.1 ± 5.6 ; $t=-2.12$, $df=18.5$, $p < .05$) post-administración. Por otro lado, los sujetos sAFA también presentaron puntuaciones marginalmente superiores a los 90 minutos tras la administración de la dosis activa (25.7 ± 6.4 vs. 12.1 ± 2.9 ; $t=-1.92$, $df=18.1$, $p=.071$) en la EAV “*how bad do you feel?*” (“¿Cuan mal se siente?”) (Figura 11), así como a los 120 minutos (32.9 ± 7.1 vs. 15.9 ± 6.2 ; $t=-1.79$, $df=18.1$, $p=.086$), y a los 180 minutos (26.7 ± 5.9 vs. 12.7 ± 5.4 ; $t=-1.75$, $df=26$, $p=.092$) en la escala “*how anxious do you feel?*” (“¿Cuan ansioso se siente?”) (Figura 12). Finalmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las EAV “*how intoxicated do you feel?*” (“¿Cuan intoxicado se siente?”) (Figura 13), “*how strong is your desire to use cocaine?*” (“¿Cuan fuerte es su deseo de consumir cocaína?”) (Figura 14) y “*how strong is your desire not to use cocaine?*” (“¿Cuan fuerte es su deseo de no consumir cocaína?”) (Figura 15).

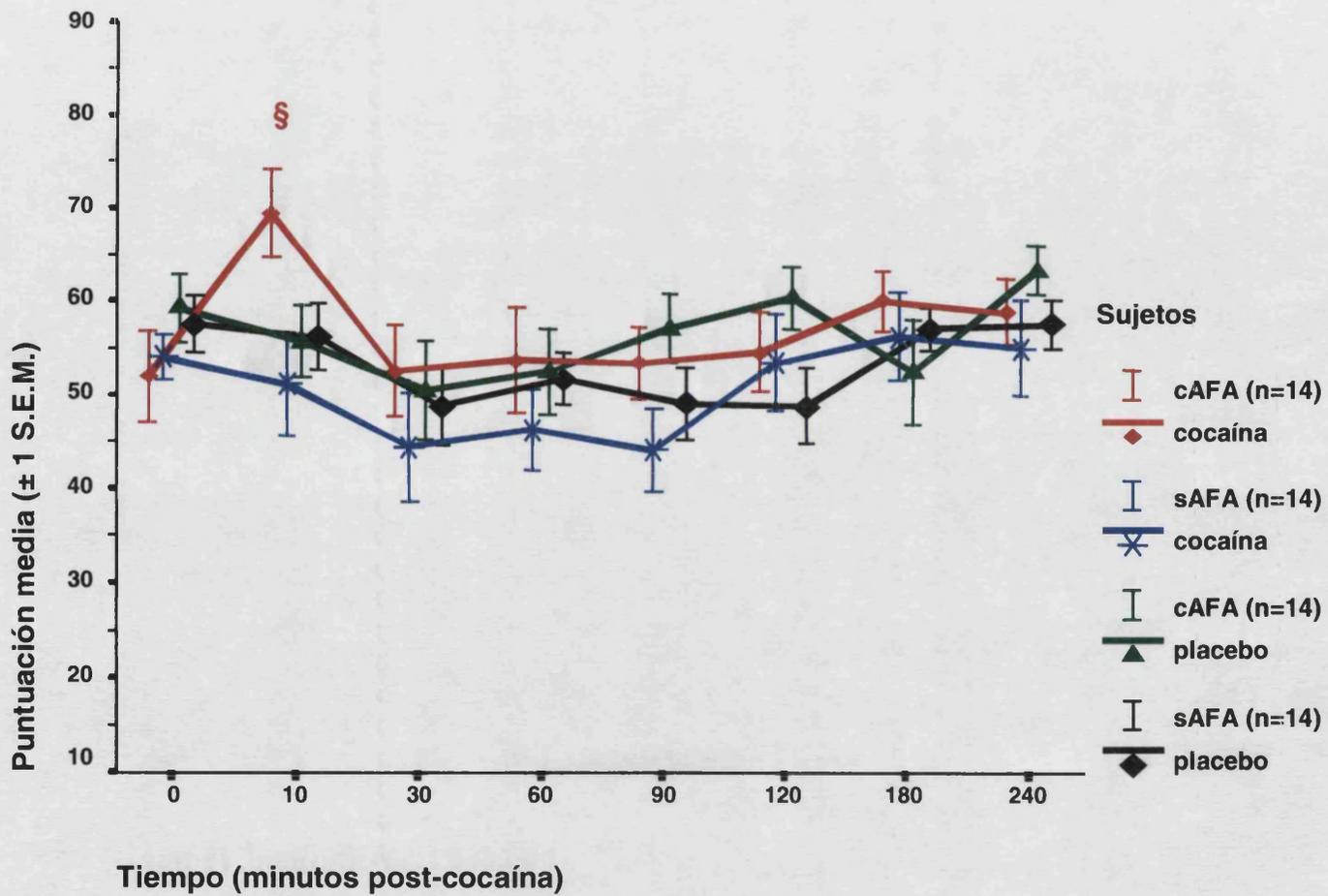
FIGURA 7. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA EAV "HOW GOOD DO YOU FEEL?" ("¿CUAN BIEN SE SIENTE?") TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



§ - Indica diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

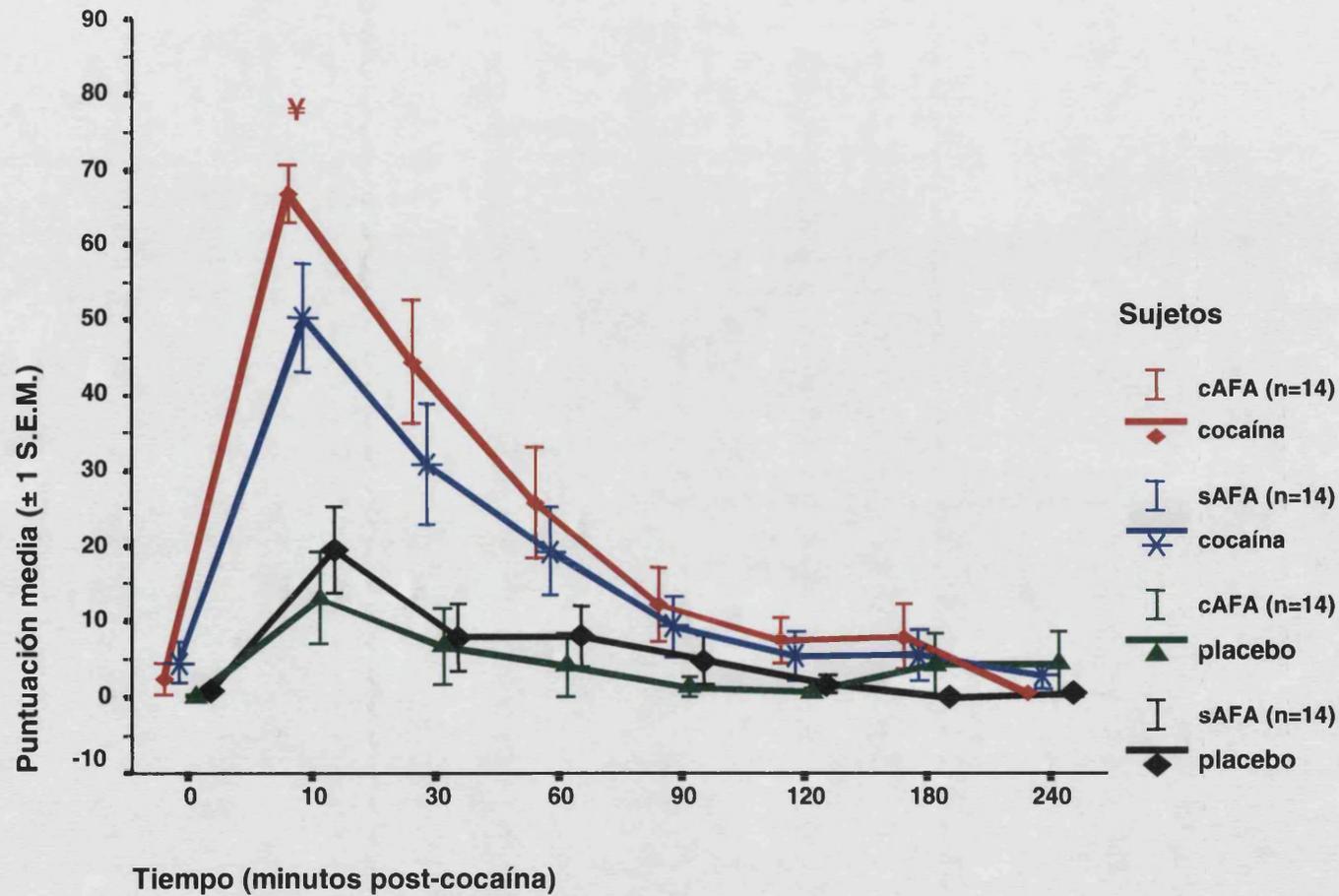
- 06 -

FIGURA 8. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA EAV "HOW HAPPY DO YOU FEEL?" ("¿CUAN CONTENTO SE SIENTE?") TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



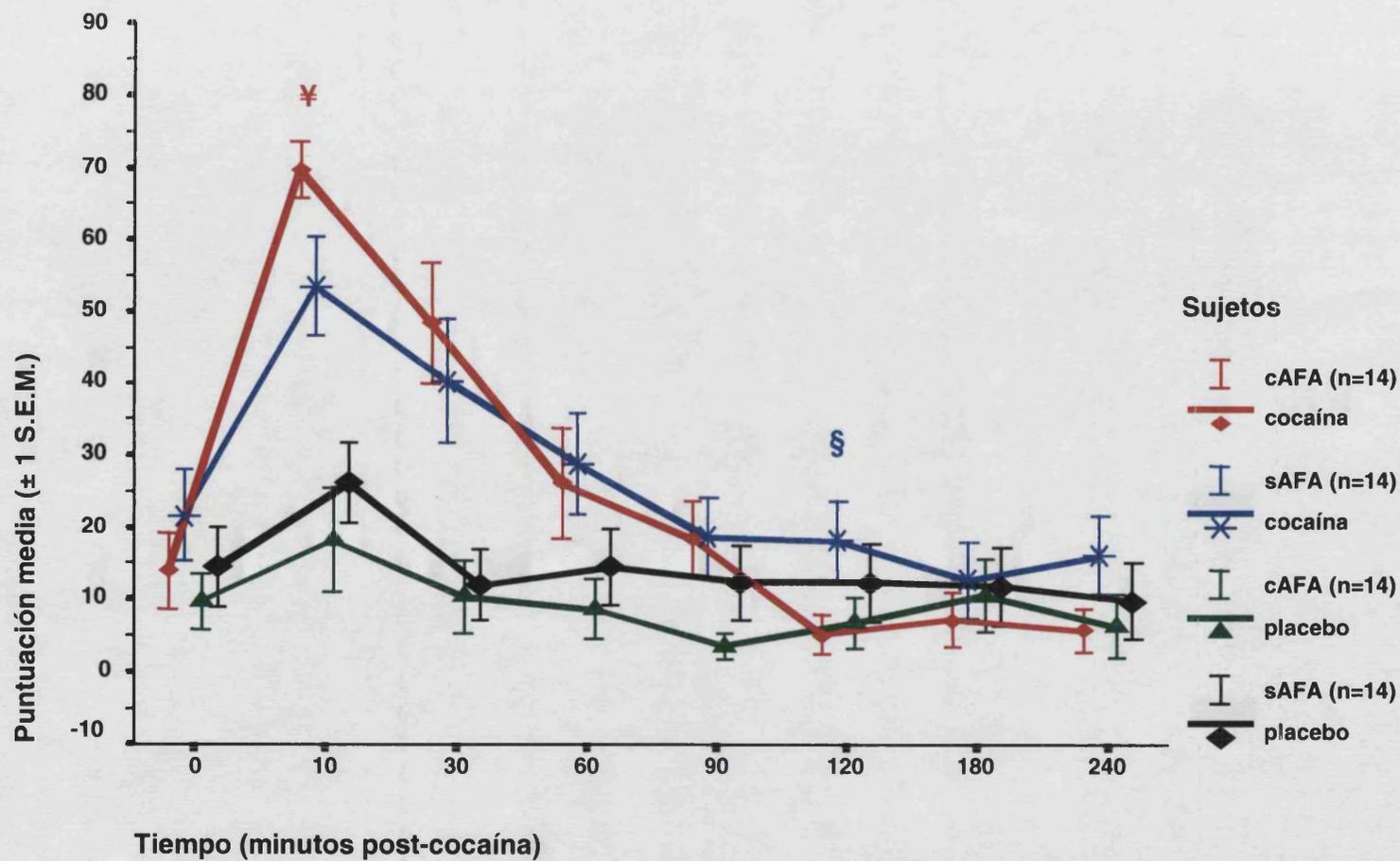
§ - Indica diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 9. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA EAV “HOW HIGH DO YOU FEEL?” (“¿CUAN COLOCADO SE SIENTE?”) TRAS LA HADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



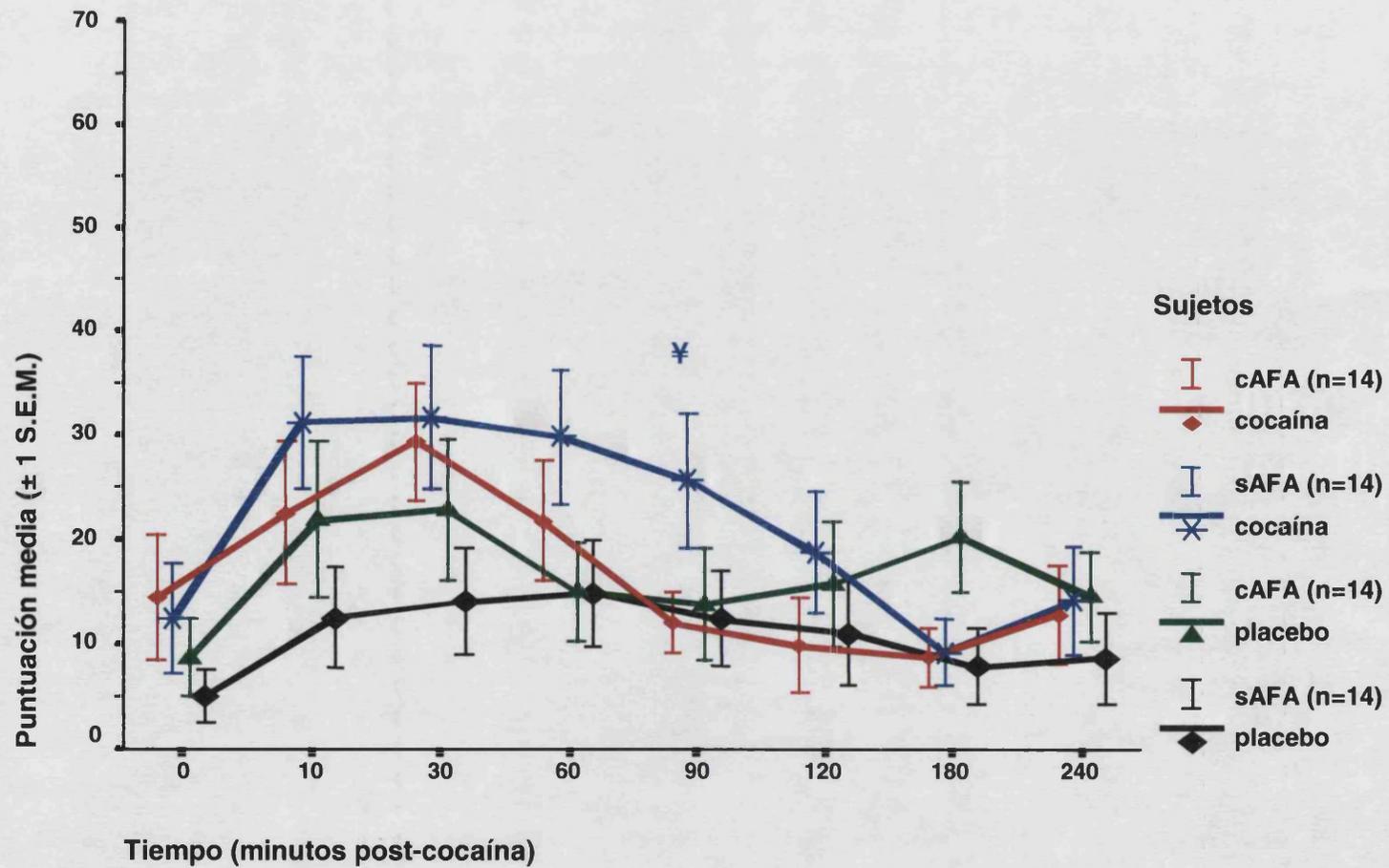
¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 10. - PUNTUACIONES EN LA EAV "HOW STIMULATED DO YOU FEEL?" ("¿CUAN ESTIMULADO SE SIENTE?") TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



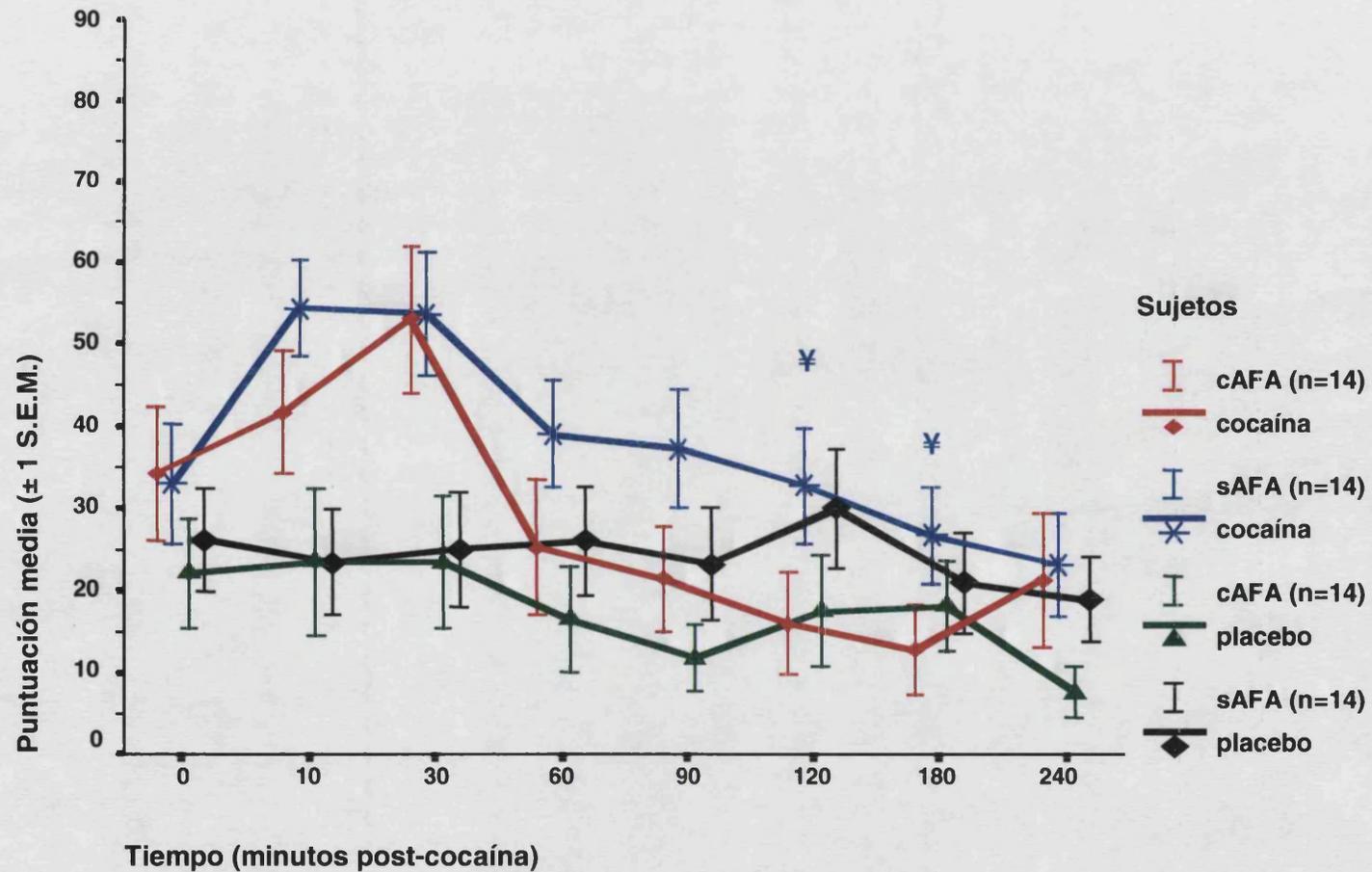
§ y ¥ - Indica diferencias estadísticamente y marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 11. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA EAV "HOW BAD DO YOU FEEL?" ("¿CUAN MAL SE SIENTE?") TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 12. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA EAV "HOW ANXIOUS DO YOU FEEL?" ("¿CUAN ANSIOSO SE SIENTE?") TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 13. - PUNTUACIONES EN LA EAV "HOW INTOXICATED DO YOU FEEL?" ("¿CUAN INTOXICADO SE SIENTE?") TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

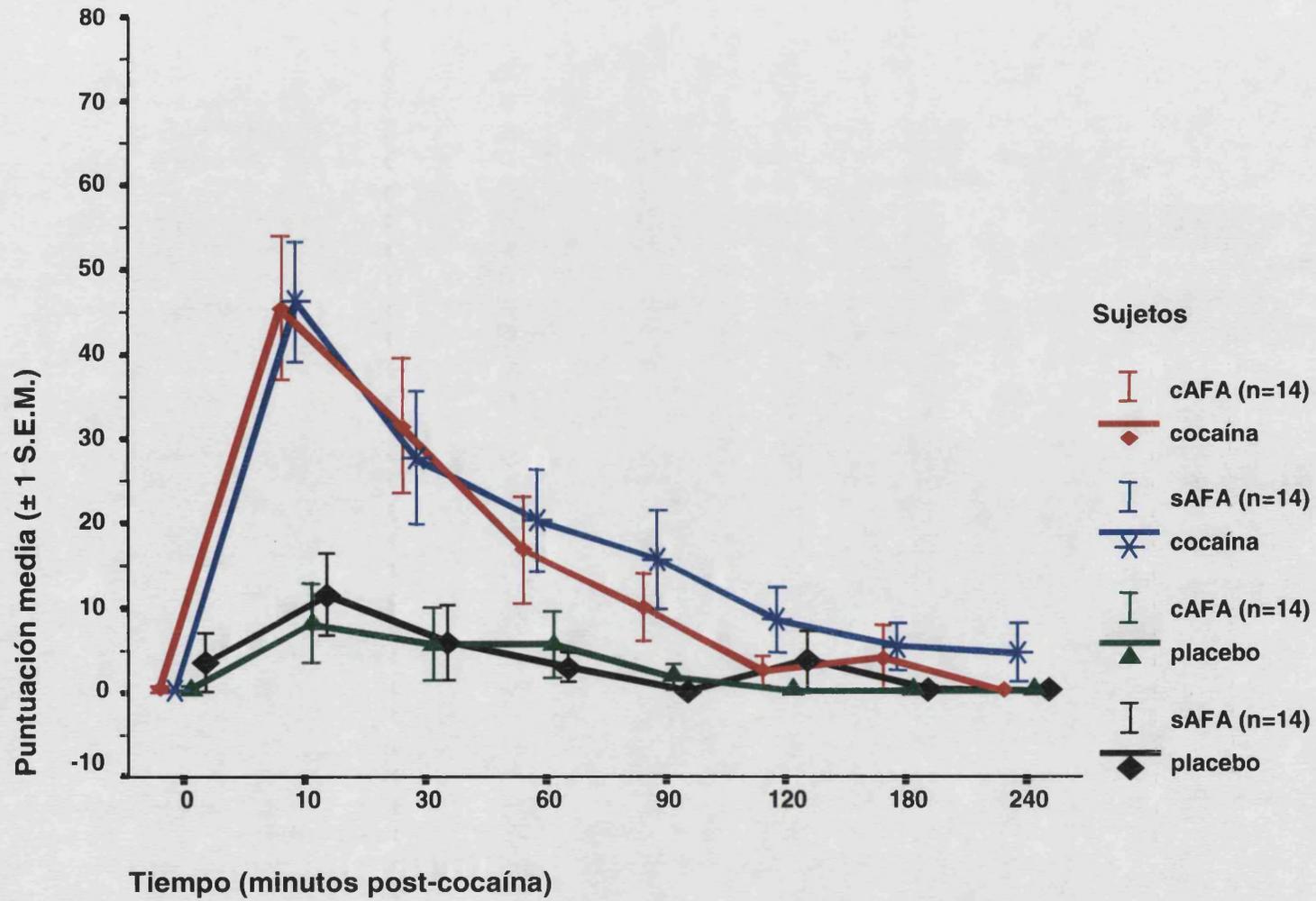
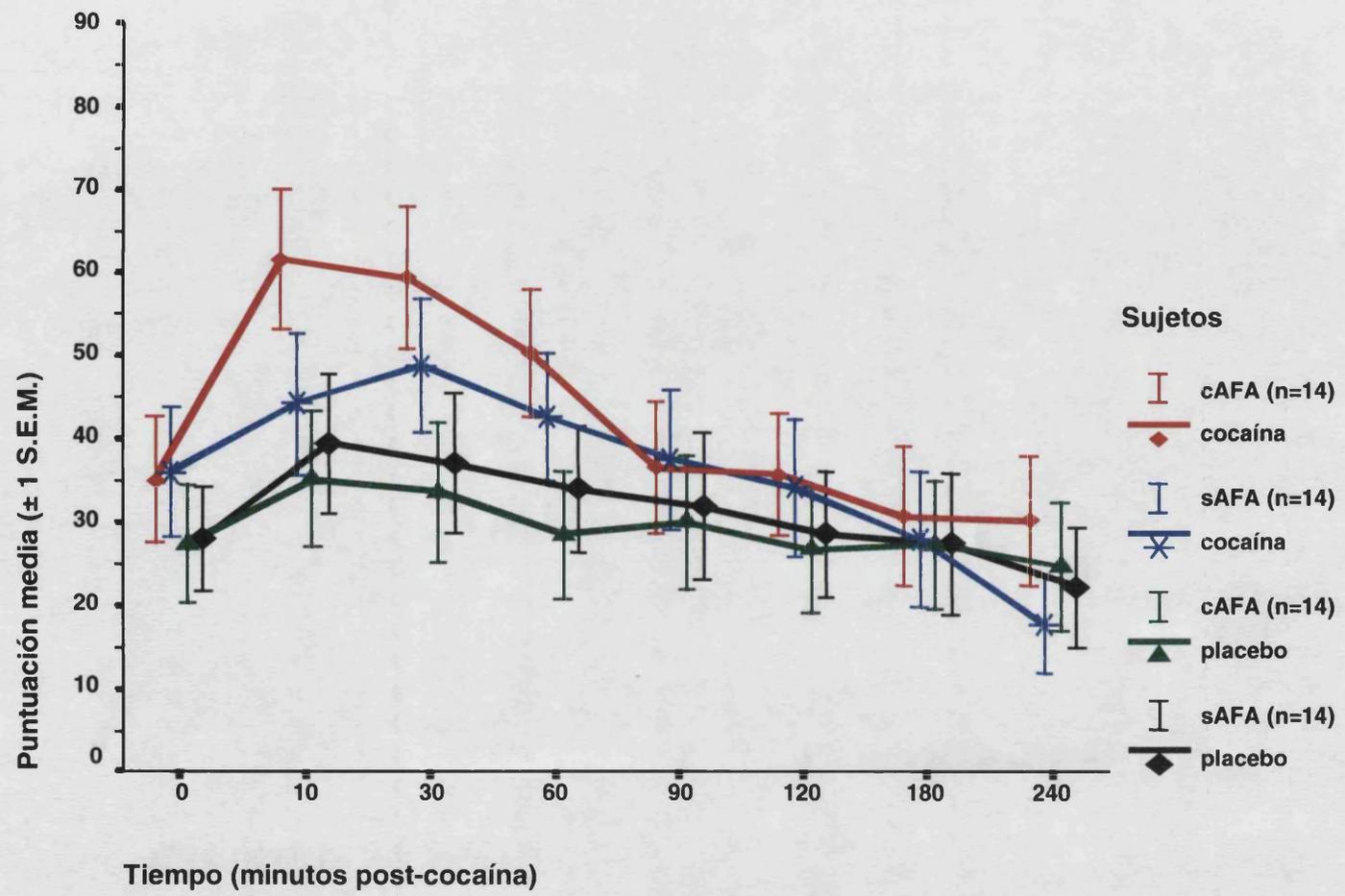
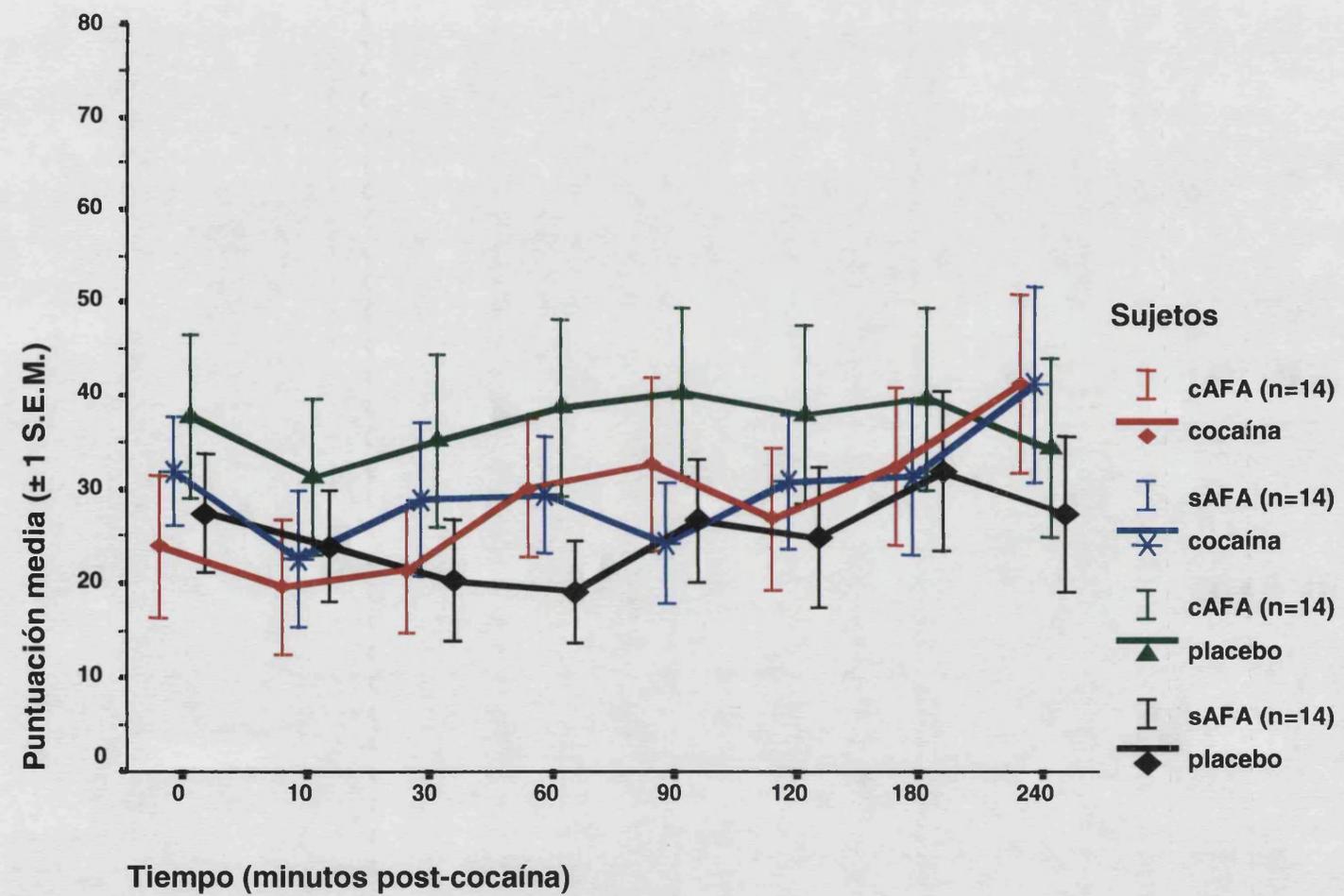


FIGURA 14. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA EAV “HOW STRONG IS YOUR DESIRE TO USE COCAINE?” (“¿CUAN FUERTE ES SU DESEO DE CONSUMIR COCAÍNA?”) TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



- 97 -

FIGURA 15. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA EAV "HOW STRONG IS YOUR DESIRE NOT TO USE COCAINE?" ("¿CUAN FUERTE ES SU DESEO DE NO CONSUMIR COCAÍNA?") TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



2.3.- RESPUESTAS EN EL ARCI

Al igual que las EAV, el ARCI fue completado en el curso de las sesiones experimentales mediante el joystick de ordenador. Tal como se puede apreciar en las Figuras 16-20, mientras la administración del placebo provocó mínimas variaciones en las puntuaciones en las diferentes escalas del ARCI, la administración de la dosis activa indujo un aumento en las puntuaciones en las escalas MBG, LSD, BG y A, así como un descenso en la puntuación en la escala PCAG. Los efectos sobre las puntuaciones en las cinco escalas fueron más evidentes en los sujetos cAFA y fueron máximos a los 10 minutos post-administración.

En el análisis de las puntuaciones del ARCI mediante ANOVA bifactorial de medidas repetidas (con los antecedentes familiares de alcoholismo y la dosis de cocaína como variables independientes) se apreció una interacción significativa de Dosis x Tiempo junto con un efecto significativo para la variable Tiempo en la escala BG [$F(7)=2.38$, $p<.05$ y $F(7)=2.37$, $p<.05$, respectivamente], en la escala LSD [$F(7)=2.47$, $p<.05$ y $F(7)=6.56$, $p<.001$, respectivamente], así como en la escala PCAG [$F(7)=2.37$, $p<.05$ y $F(7)=7.53$, $p<.001$, respectivamente]. Así mismo, únicamente se observó un efecto significativo para la variable Tiempo en la escala MBG [$F(7)=4.10$, $p<.002$] y en la escala A [$F(7)=5.19$, $p<.001$]. Sin embargo, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con respecto a la interacción Dosis x Grupo x Tiempo en ninguna de las cinco escalas del ARCI.

En el posterior análisis de las puntuaciones en las distintas escalas del ARCI en cada una de las veces en que se administraba el cuestionario tan solo surgieron diferencias marginalmente significativas en la escala PCAG (que mide sedación o letargia) a los 10 minutos tras esnifar la dosis activa (sujetos cAFA: 2.1 ± 0.4 vs. sujetos sAFA: 3.6 ± 0.7 ; $t=-2.00$, $df=26$, $p=.056$) (Figura 17), y en la escala A (que refleja estados de estimulación o euforia) a los 30 minutos tras esnifar la dosis activa (sujetos cAFA: 5.4 ± 0.7 vs. sujetos sAFA: 3.4 ± 0.8 ; $t=1.83$, $df=26$, $p=.078$) (Figura 20). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las escala MBG (una medida de la almente mide euforia) (Figura 16), en la escala LSD (que mide cambios disfóricos) (Figura 18) ni en la escala BG (una escala sensible a los estimulantes) (Figura 19). Así mismo, tras la administración del placebo no se apreciaron diferencias estadísticas entre los grupos en ninguna de las cinco escalas y en ninguna de las ocasiones en que debían completar este cuestionario.

FIGURA 16. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA ESCALA MBG DEL ARCI TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

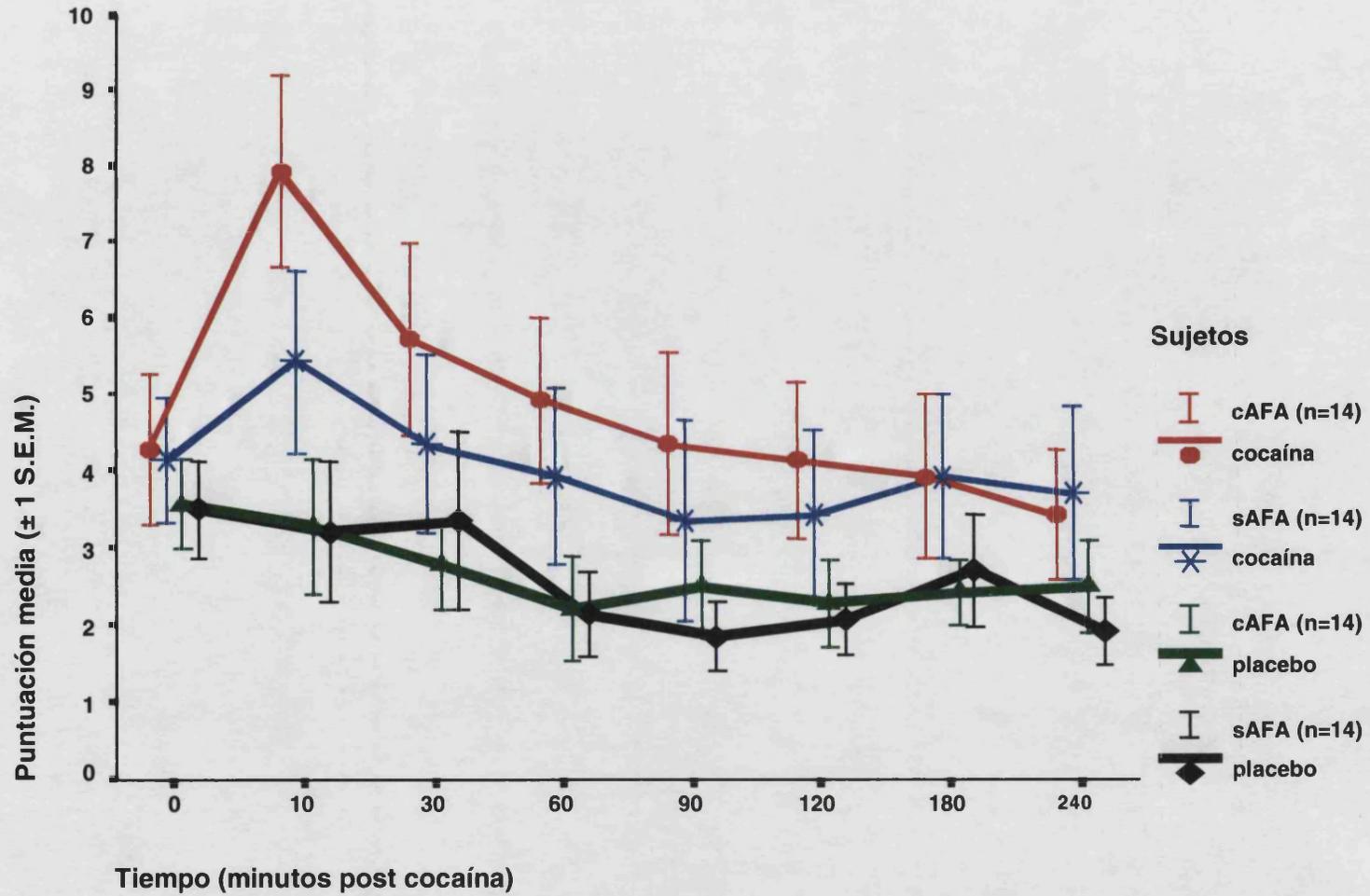
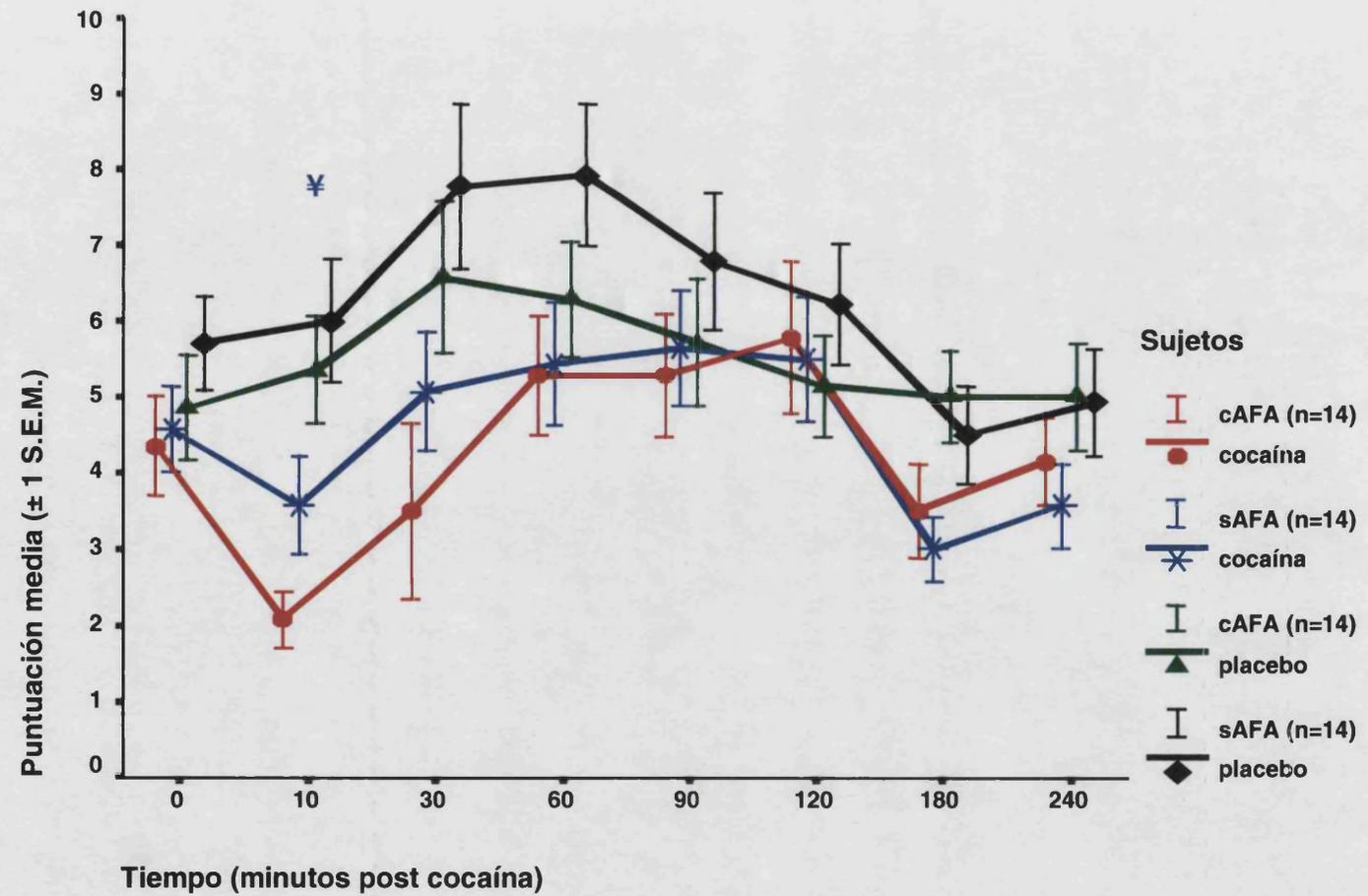


FIGURA 17. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA ESCALA PCAG DEL ARCI TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 18. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA ESCALA LSD DEL ARCI TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

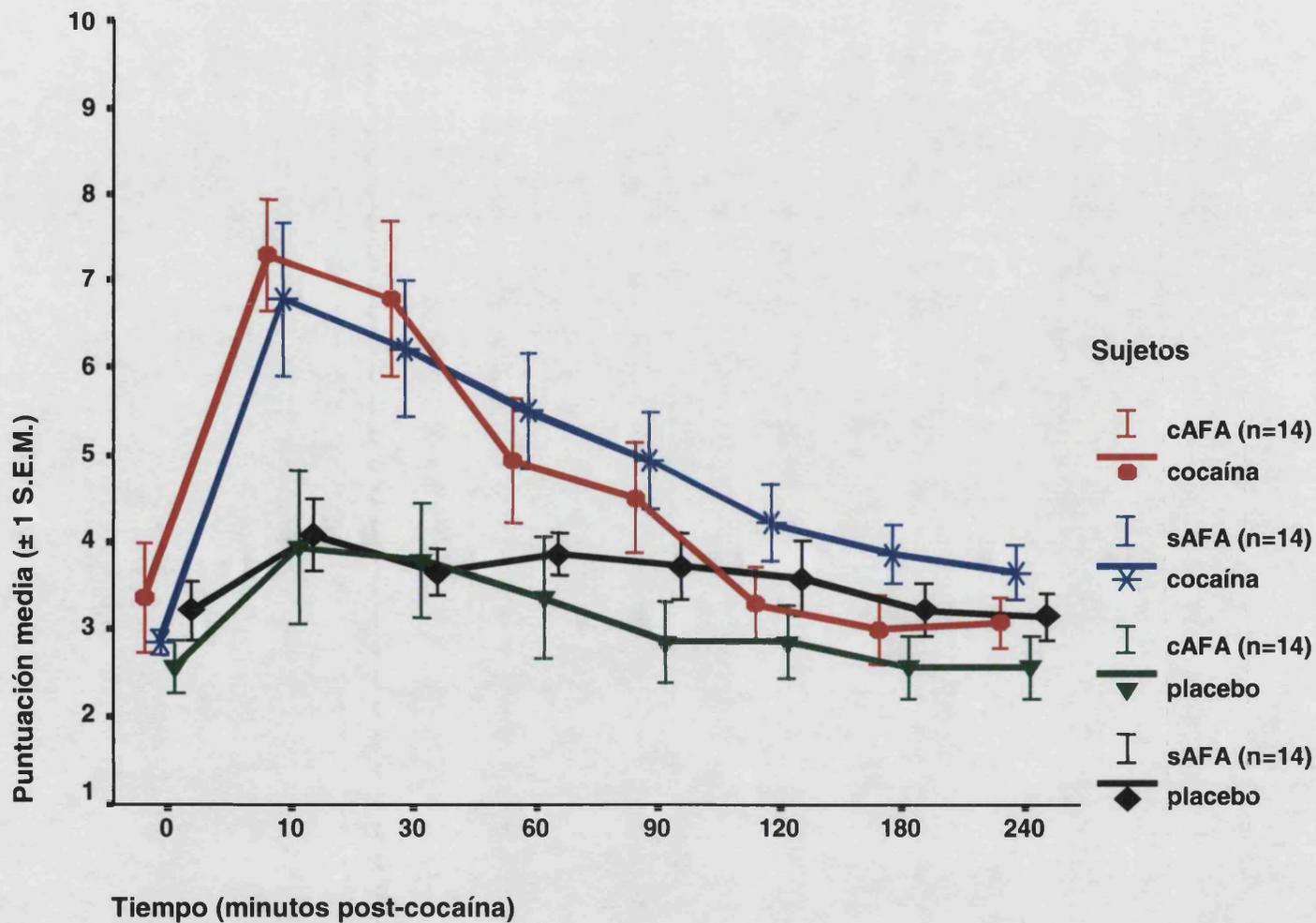


FIGURA 19. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA ESCALA BG DEL ARCI TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

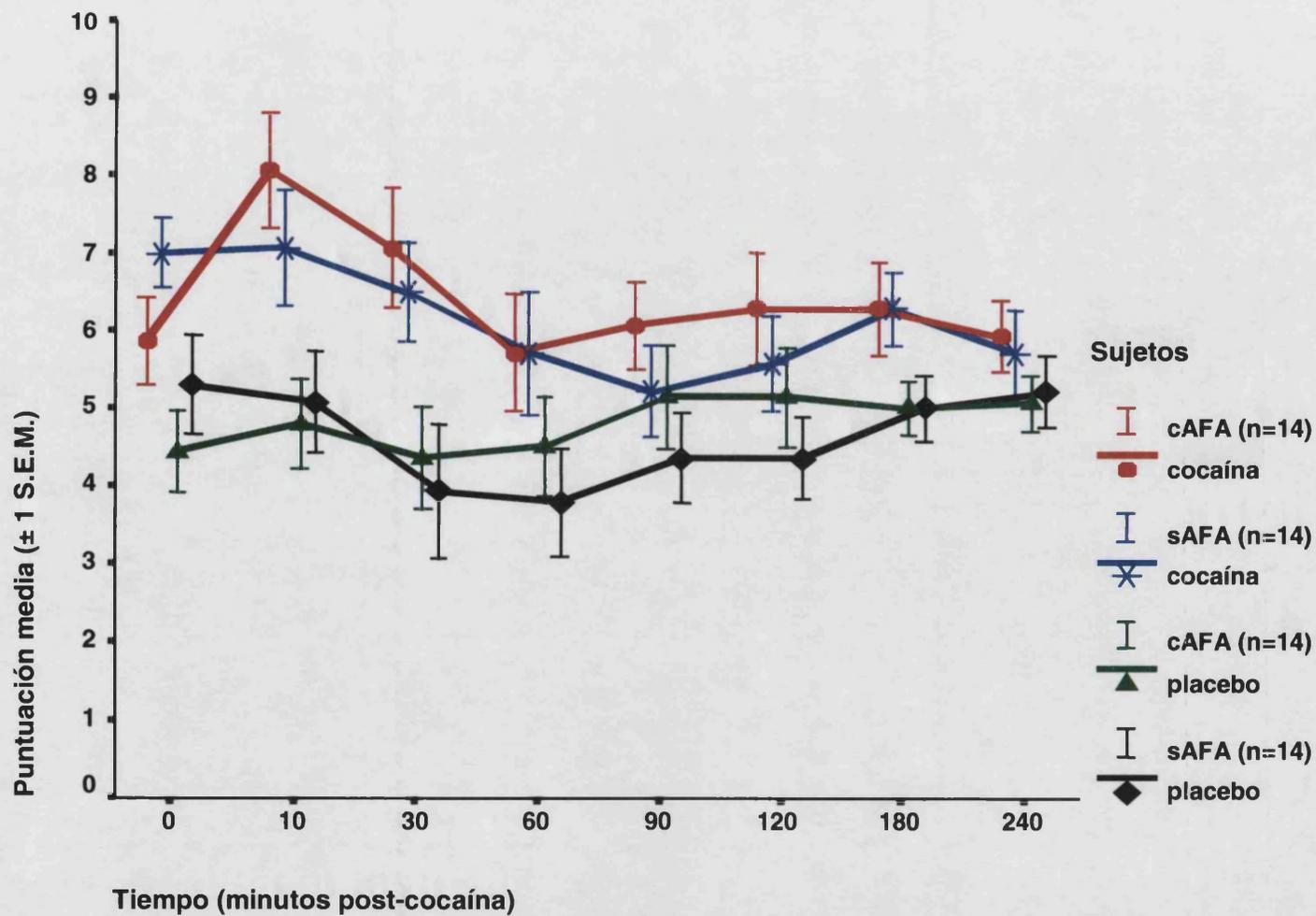
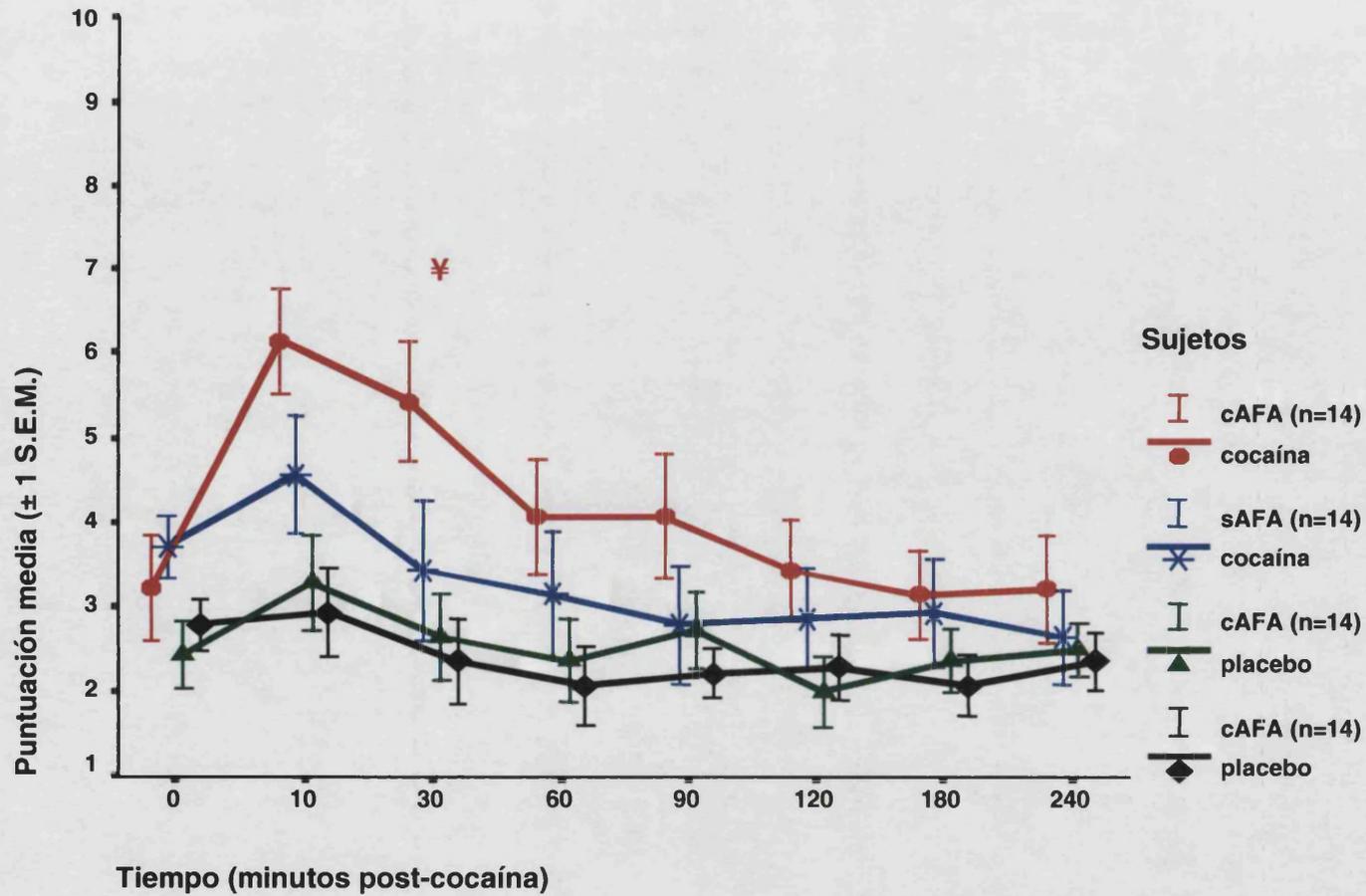


FIGURA 20. - EVOLUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA ESCALA A DEL ARCI TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

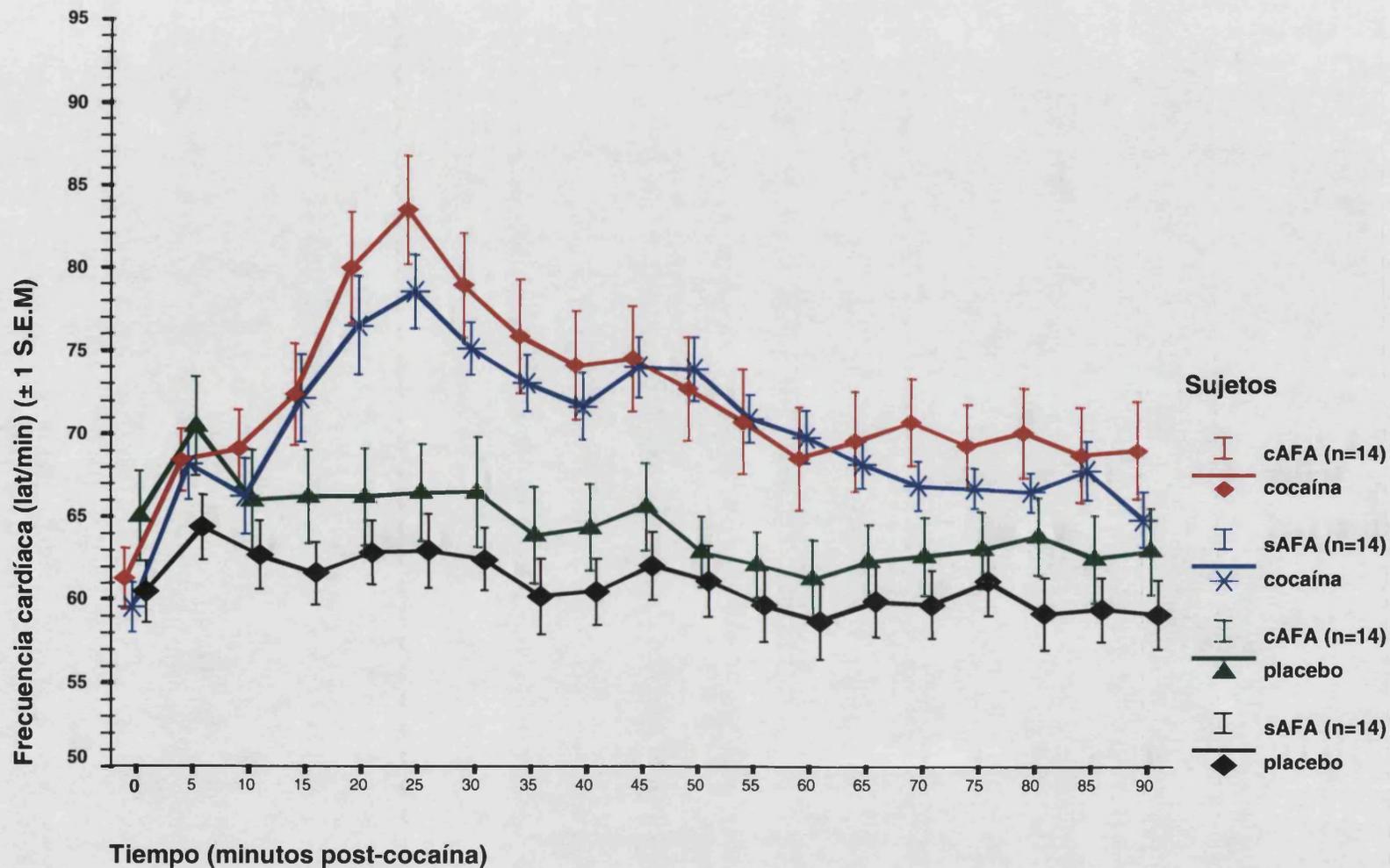
3. - EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y LA PRESIÓN ARTERIAL

3.1.- EFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDÍACA

La frecuencia cardíaca basal de los sujetos cAFA fue de 61.3 ± 1.9 latidos por minuto (lpm) el día en que recibieron la dosis activa y de 65.1 ± 2.7 lpm el día en que recibieron el placebo. En el caso de los sujetos sAFA la frecuencia cardíaca basal fue de 59.5 ± 1.5 lpm y de 60.5 ± 1.9 lpm. No surgieron diferencias estadísticas entre ambos grupos en estos valores basales.

Mientras que la administración del placebo provocó mínimos cambios en la frecuencia cardíaca, la administración de la dosis activa indujo un aumento evidente en la misma, tal como se observa en la Figura 21. El pico del aumento de la frecuencia cardíaca se observó en ambos grupos a los 25 minutos tras la administración de la cocaína (sujetos cAFA: 83.5 ± 3.3 lpm vs. sujetos sAFA: 78.6 ± 2.2 lpm). El análisis de la frecuencia cardíaca mediante un ANOVA bifactorial de medidas repetidas (con los antecedentes familiares de alcoholismo y la dosis de cocaína como variables independientes) tan solo mostró diferencias significativas en la interacción Dosis x Tiempo [$F(18)=4.29$, $p<.001$], así como un efecto significativo para la variable Tiempo [$F(18)=11.60$, $p<.001$]. En el posterior análisis de la frecuencia cardíaca media en cada una de sus mediciones no se observaron diferencias estadísticas entre los dos grupos de sujetos en el posterior análisis de la frecuencia cardíaca media en cada uno de las mediciones de la misma.

FIGURA 21. - EVOLUCIÓN DE LA FRECUENCIA CARDÍACA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



3.2.- EFECTOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL (PA)

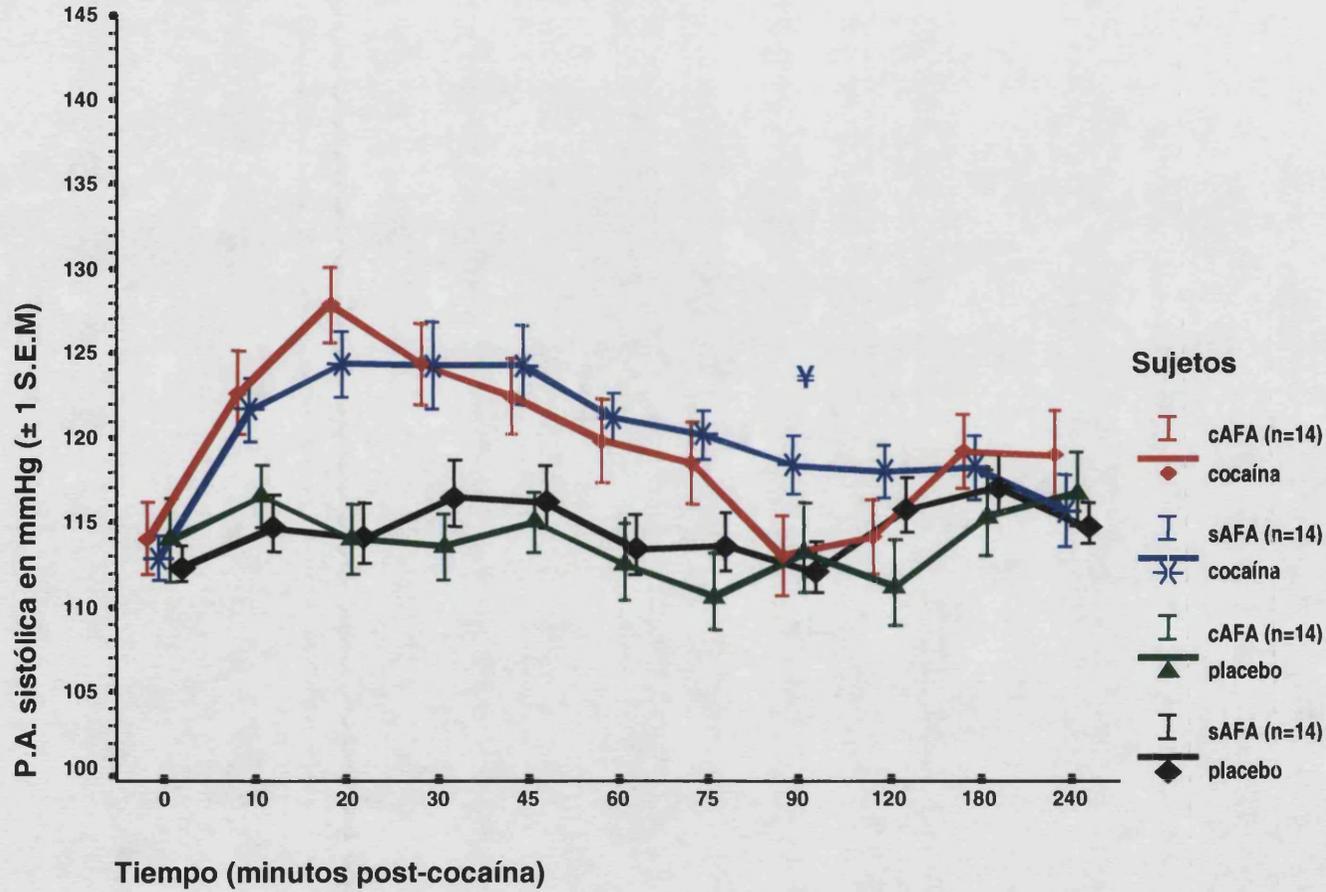
En el registro basal durante la sesión experimental en que recibieron la dosis activa de cocaína, los sujetos cAFA presentaron una PA sistólica de 114.3 ± 2.1 mmHg, una PA diastólica de 66.3 ± 2.1 mmHg y una PA media de 90.3 ± 2.0 mmHg. En este mismo grupo de sujetos, en la sesión en que recibieron la dosis de placebo el registro basal de la PA sistólica fue de 114.2 ± 2.5 mmHg, el de la PA diastólica de 68.8 ± 1.9 mmHg y el de la PA media de 91.5 ± 2.0 mmHg. Por su parte, los sujetos sAFA presentaron una PA sistólica basal de 113.1 ± 1.3 mmHg el día en que recibieron la dosis activa y de 112.6 ± 1.0 mmHg el día en que recibieron la dosis de placebo, mientras que la PA diastólica basal fue de 67.5 ± 1.7 mmHg y de 70.8 ± 1.8 mmHg, respectivamente, y la PA media basal fue de 90.3 ± 1.2 mmHg y de 91.7 ± 1.1 mmHg, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticas entre los dos grupos de sujetos en estos valores basales.

Tal como se observa en las Figuras 22, 23 y 24, mientras que la administración del placebo no provocó cambios evidentes en la PA en ninguno de los dos grupos, la administración de la dosis activa de cocaína causó un incremento tanto en la PA sistólica, en la diastólica, como en la PA media. El incremento máximo de la PA sistólica se observó en ambos grupos de sujetos aproximadamente a los 20 minutos post-administración (sujetos cAFA: 128.1 ± 2.3 mmHg vs. sujetos sAFA: 124.6 ± 1.9 mmHg) (Figura 22). Por su parte, el pico de la PA diastólica se alcanzó a los 20 minutos en el caso de los sujetos cAFA (76.9 ± 2.3 mmHg) y a los 30 minutos en el caso de los sujetos sAFA (76.7 ± 2.3 mmHg) (Figura 23). También en relación a la PA media el aumento máximo se observó a los 20 minutos en los individuos cAFA (102.5 ± 2.0 mmHg) y a los 30 minutos en los individuos sAFA

(100.6 ± 2.2 mmHg) (Figura 24).

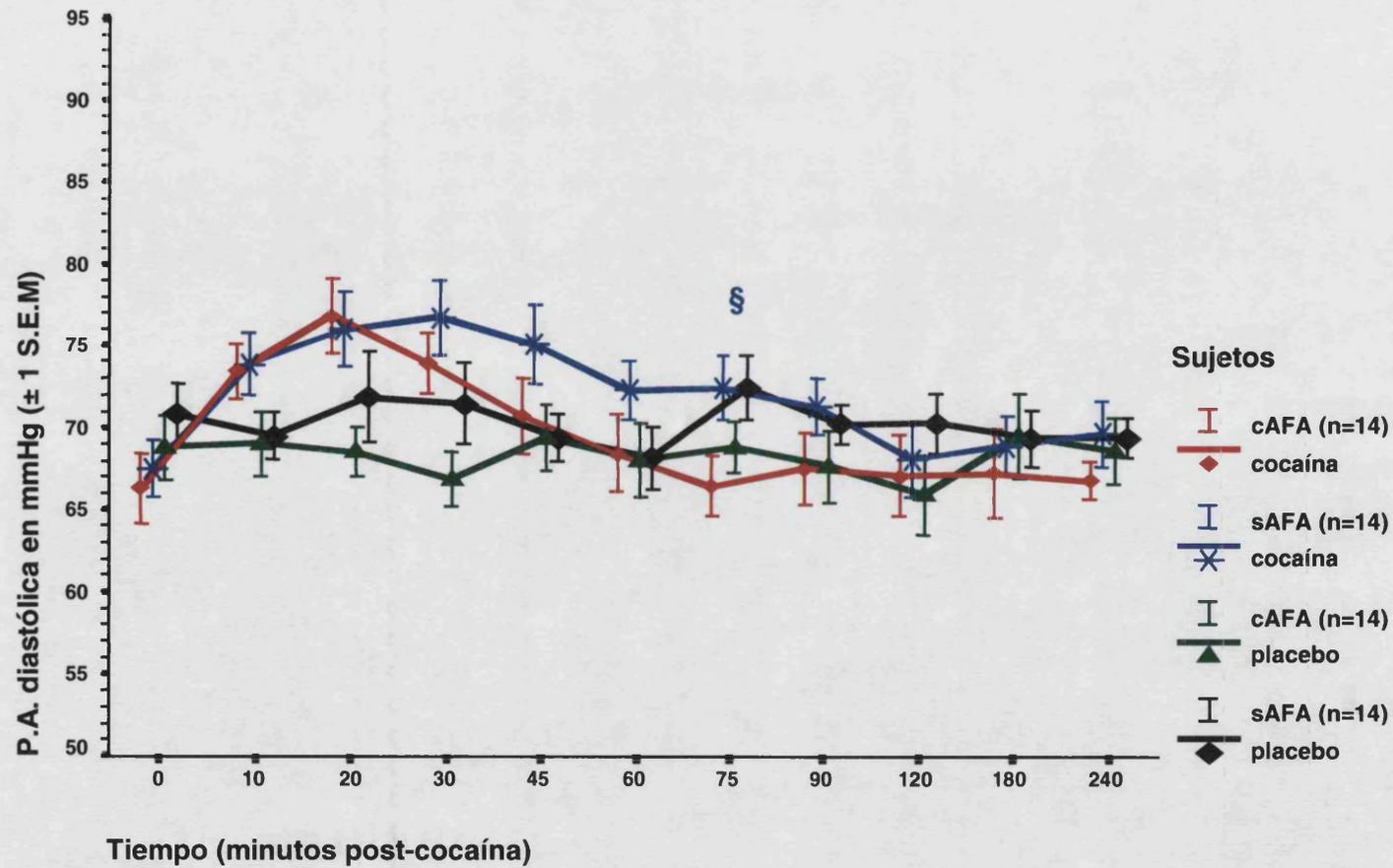
El análisis mediante ANOVA bifactorial de medidas repetidas (con los antecedentes familiares de alcoholismo y la dosis de cocaína como variables independientes) mostró para la PA sistólica una interacción significativa de Dosis x Tiempo [F(10)=7.19, p<.001], una tendencia estadística en la interacción Grupo x Tiempo [F(10)=1.95, p=.064], así como un efecto significativo para la variable Tiempo [F(10)=8.25, p<.001]. En la PA diastólica se observó una interacción significativa de Dosis x Tiempo [F(10)=4.96, p<.001], efecto significativo para la variable Tiempo [F(10)=8.76, p<.001]. Finalmente en la PA media se observó una interacción significativa de Dosis x Tiempo [F(10)=5.79, p<.001], efecto significativo para la variable Tiempo [F(10)=10.07, p<.001]. En el posterior análisis de cada uno de los registros de la presión arterial tan sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la PA diastólica a los 75 minutos tras la administración de la dosis activa (grupo cAFA: 66.4 ± 1.8 mmHg vs. grupo sAFA: 72.4 ± 2.0 mmHg; $t=-2.23$, df=26, p<.05) (Figura 23). Así mismo, a los 90 minutos se encontraron diferencias marginalmente significativas en la PA sistólica (grupo cAFA: 113.3 ± 2.3 mmHg vs. grupo sAFA: 118.6 ± 1.8 mmHg; $t=-1.82$, df=26, p=.080) (Figura 22), y en la PA media (grupo cAFA: 90.4 ± 1.9 mmHg vs. grupo sAFA: 95.0 ± 1.5 mmHg; $t=-1.87$, df=26, p=.073) (Figura 24).

FIGURA 22 - EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



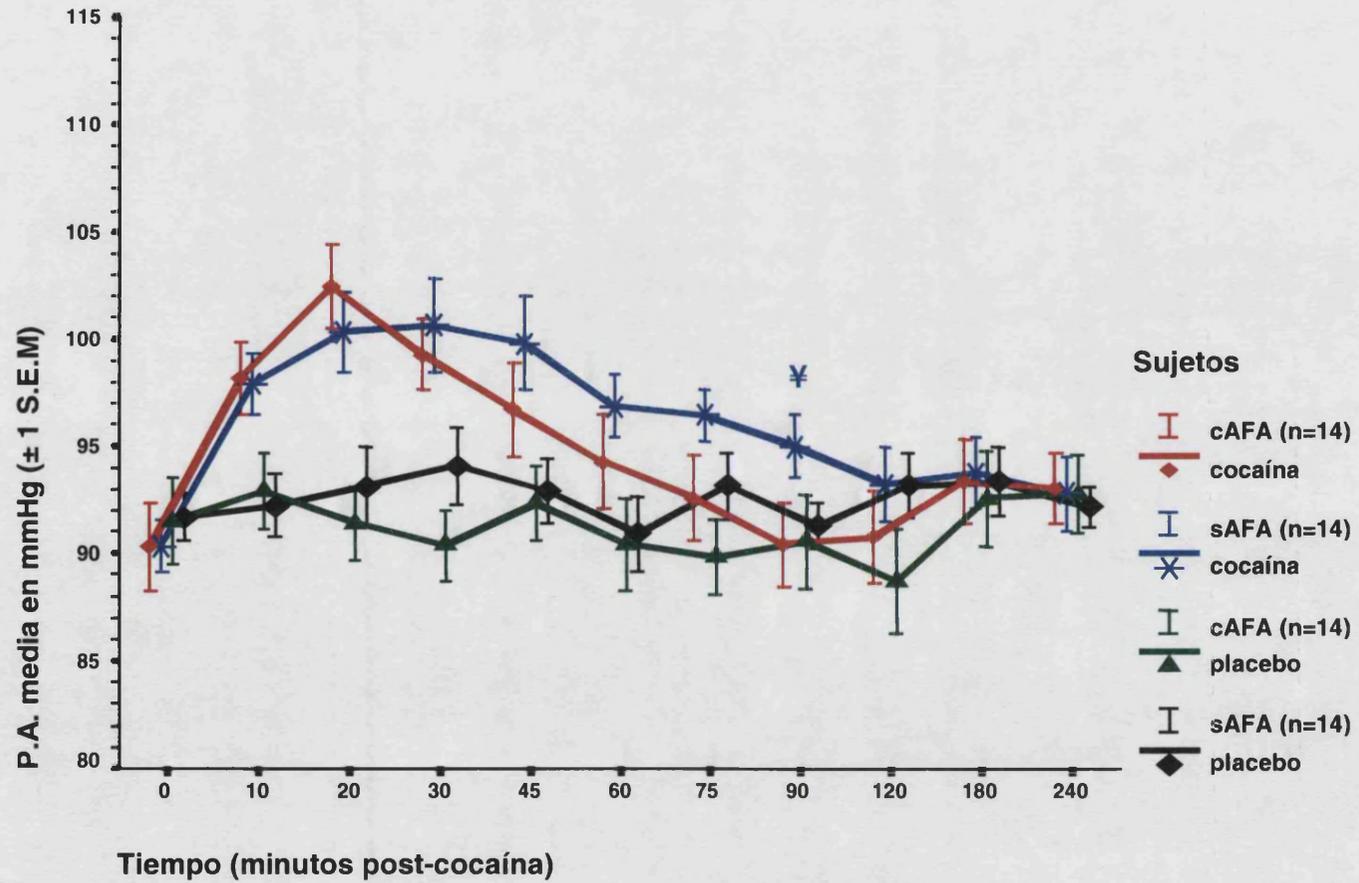
¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 23 - EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



§ - Indica diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 24 - EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

4. - LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COCAÍNA Y SUS METABOLITOS

Debido a problemas en el proceso de extracción de sangre, se obtuvieron muestras para calcular las concentraciones plasmáticas de cocaína y de su metabolito benzoilecgonina (BE) en 11 sujetos cAFA y 13 sAFA. Por su parte, las concentraciones plasmáticas del metabolito metil-éster de ecgonina (EME) tan sólo pudieron ser calculadas a partir de las muestras de sangre de 6 individuos cAFA y 8 sAFA. Como cabría esperar, tras la administración del placebo no se detectó la cocaína o sus metabolitos en ninguna de las muestras de plasma analizadas.

Tras la administración de la dosis activa de cocaína (0.9 mg/kg), los sujetos cAFA alcanzaron el pico de las concentraciones plasmáticas de cocaína (126.3 ± 16.1 ng/ml) a los 55 minutos tras la administración de la droga, mientras que en el caso de los sujetos sAFA el pico de los niveles plasmáticos de cocaína (83.5 ± 9.6 ng/ml) se apreció a los 40 minutos tras la inhalación de la droga (Figura 25). Las diferencias en las concentraciones máximas de cocaína fueron estadísticamente significativas ($t=2.4$, $df=22$, $p<0.03$). En el análisis de las concentraciones plasmáticas de cocaína mediante un ANOVA de medidas repetidas (con los antecedentes familiares de alcoholismo como la variable independiente) se observó un efecto significativo para la variable Tiempo [$F(20)=40.38$, $p<.001$], así como un efecto significativo para la interacción Grupo x Tiempo [$F(20)=2.74$, $p<.001$]. El posterior análisis de las concentraciones plasmáticas en cada uno de los tiempos de recogida de las muestras mostró que los sujetos cAFA presentaban niveles plasmáticos de cocaína

significativamente más altos que los sujetos sAFA a los 45 minutos (121.2 ± 17.7 vs. 78.5 ± 8.0 ; $t=2.2$, $df=14.0$, $p<0.05$), 55 minutos (126.3 ± 16.1 vs. 80.5 ± 7.8 ; $t=2.7$, $df=22$, $p<0.02$), 60 minutos (125.6 ± 16.2 vs. 80.6 ± 7.8 ; $t=2.5$, $df=14.5$, $p<0.03$), 75 minutos (109.3 ± 13.0 vs. 77.7 ± 6.3 ; $t=2.2$, $df=14.6$, $p<0.05$), 90 minutos (110.4 ± 13.3 vs. 72.9 ± 5.9 ; $t=2.7$, $df=22$, $p<0.02$) y 105 minutos (97.5 ± 11.1 vs. 67.7 ± 5.6 ; $t=2.5$, $df=22$, $p<0.03$) tras haber esnifado la droga. Así mismo, los sujetos cAFA también presentaban unos niveles plasmáticos de cocaína marginalmente superiores a los 35 minutos (113.5 ± 18.5 vs. 78.9 ± 9.5 ; $t=1.7$, $df=22$, $p=0.095$), a los 40 minutos (120.8 ± 18.9 vs. 83.5 ± 9.6 ; $t=1.9$, $df=22$, $p=0.078$) y a los 50 minutos (117.7 ± 18.0 vs. 80.7 ± 7.3 ; $t=2.0$, $df=22$, $p=0.055$) tras la administración de la dosis activa de cocaína (Figura 25).

En lo que respecta a las concentraciones plasmáticas del metabolito BE, los sujetos cAFA alcanzaron una concentración máxima de 334.7 ± 21.9 ng/ml, mientras que en el caso de los sujetos sAFA, ésta fue de 298.4 ± 21.7 ng/ml. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En ambos grupos el pico de los niveles plasmáticos de este metabolito se observó a los 150 minutos tras la administración de la dosis activa, tal como se puede observar en la Figura 25. En el análisis de los niveles plasmáticos de BE mediante ANOVA de medidas repetidas se observó un efecto significativo para la variable Tiempo [$F(20)=145.37$, $p<.001$] y una interacción significativa de Grupo x Tiempo [$F(20)=1.63$, $p<.05$]. Los análisis post-hoc revelaron que los individuos cAFA alcanzaron concentraciones marginalmente superiores del metabolito BE a los 20 minutos (21.3 ± 4.3 vs. 12.4 ± 2.6 ; $t=1.9$, $df=22$, $p=0.077$), 90 minutos (279.4 ± 33.5 vs. 210.0 ± 20.6 ; $t=1.7$, $df=17.0$, $p=0.096$) y 105 minutos (304.7 ± 29.2 vs. 235.7 ± 20.1 ; $t=2.0$, $df=22$, $p=0.058$)

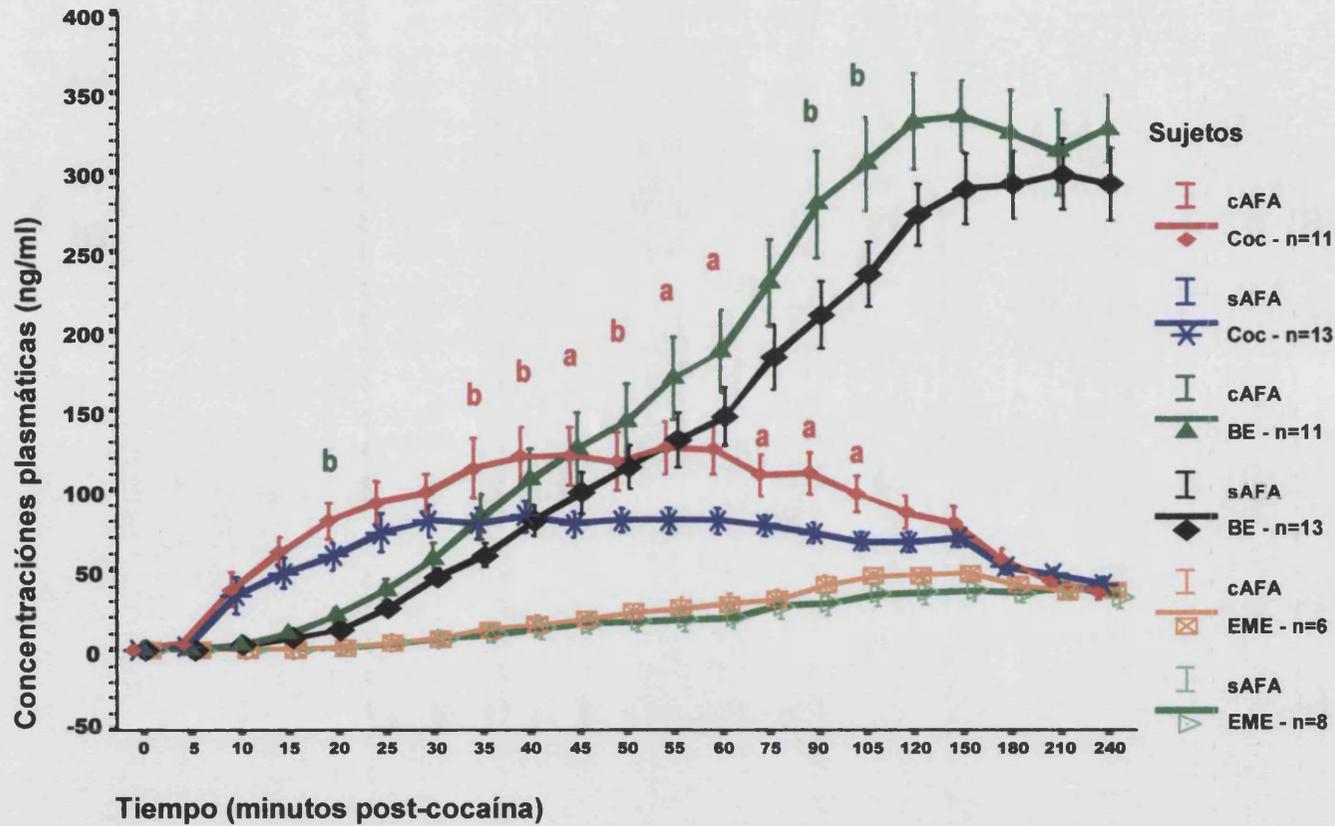
tras haber esnifado la droga.

Por último, en lo concerniente a las concentraciones plasmáticas del metabolito EME, el pico de las mismas se observó a los 210 minutos tras la administración de la dosis activa, siendo de 48.0 ± 3.6 ng/ml en los sujetos cAFA y de 38.7 ± 6.4 ng/ml en el caso de los sujetos sAFA (Figura 25). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En el análisis de los niveles plasmáticos de EME mediante ANOVA de medidas repetidas únicamente se observó un efecto significativo para la variable Tiempo [$F(20)=26.62$, $p<.001$]. No se en el posterior análisis de las muestras individuales.

En lo referente al coeficiente o número de dibucaína que se calculó con el fin de poder detectar diferencias en las colinesterasas plasmáticas, y por lo tanto en el metabolismo de la cocaína, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos cAFA (87.75 ± 0.48) y los sujetos sAFA (87.79 ± 0.42).

FIGURA 25. - NIVELES PLASMÁTICOS DE COCAÍNA (COC), BENZOILECGONINA (BE), Y METIL-ÉSTER DE ECGONINA (EME) TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA) Y SAFA)



a y b – Indica diferencias estadísticamente y marginalmente significativas, respectivamente, en los niveles plasmáticos de cocaína.
 b – Indica diferencias marginalmente significativas en los niveles plasmáticos de BE entre ambos grupos

5. - EFECTOS DE LA COCAÍNA SOBRE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS (PER)

En primer lugar se analizó la amplitud y la latencia de la onda P₃₀₀ sobre los electrodos situados en la línea media, a nivel frontal (Fz), del vértex (Cz) y a nivel parietal (Pz). Con respecto al registro basal de estos parámetros, únicamente se observaron diferencias marginalmente significativas en la amplitud del P₃₀₀ a nivel del electrodo Pz (sujetos cAFA: $10.9 \pm 1.7 \mu\text{V}$ vs. sujetos sAFA: $15.1 \pm 1.2 \mu\text{V}$; $t=-2.0$, $df=26$, $p=0.056$) en la sesión experimental en que se administró la dosis activa de cocaína. Sin embargo, sorprendentemente, el registro basal de la amplitud previo a la administración del placebo no mostró diferencias estadísticas entre los dos grupos.

Tras haber recibido la dosis activa de cocaína se observó, en los sujetos cAFA, un claro aumento en la amplitud de la onda P₃₀₀ a nivel del electrodo Fz (Figura 26) y un claro descenso en la amplitud a nivel del electrodo Pz (figura 28), mientras que los cambios fueron mínimos a nivel del electrodo Cz (figura 27). Las variaciones fueron poco evidentes a nivel de los 3 electrodos en los sujetos sAFA. Así mismo, también fueron mínimas las variaciones en la latencia de la onda P₃₀₀ a nivel de Fz, Cz y Pz en ambos grupos (Figuras 29, 30 y 31).

El análisis de la amplitud y la latencia de la onda P₃₀₀ a nivel de Fz, Cz y Pz mediante un ANOVA bifactorial de medidas repetidas (con los antecedentes familiares de alcoholismo y la dosis de cocaína como variables independientes) no mostró resultados estadísticamente significativos, con la única excepción de un efecto significativo para la variable Tiempo en la amplitud a nivel de Pz [$F(3)=7.08$, $p<.005$]. Tampoco se apreciaron diferencias estadísticas entre ambos grupos en la amplitud y la latencia media en cada uno de los tiempos de registro de la prueba.

FIGURA 26. - AMPLITUD DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS A NIVEL DEL ELECTRODO FZ TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

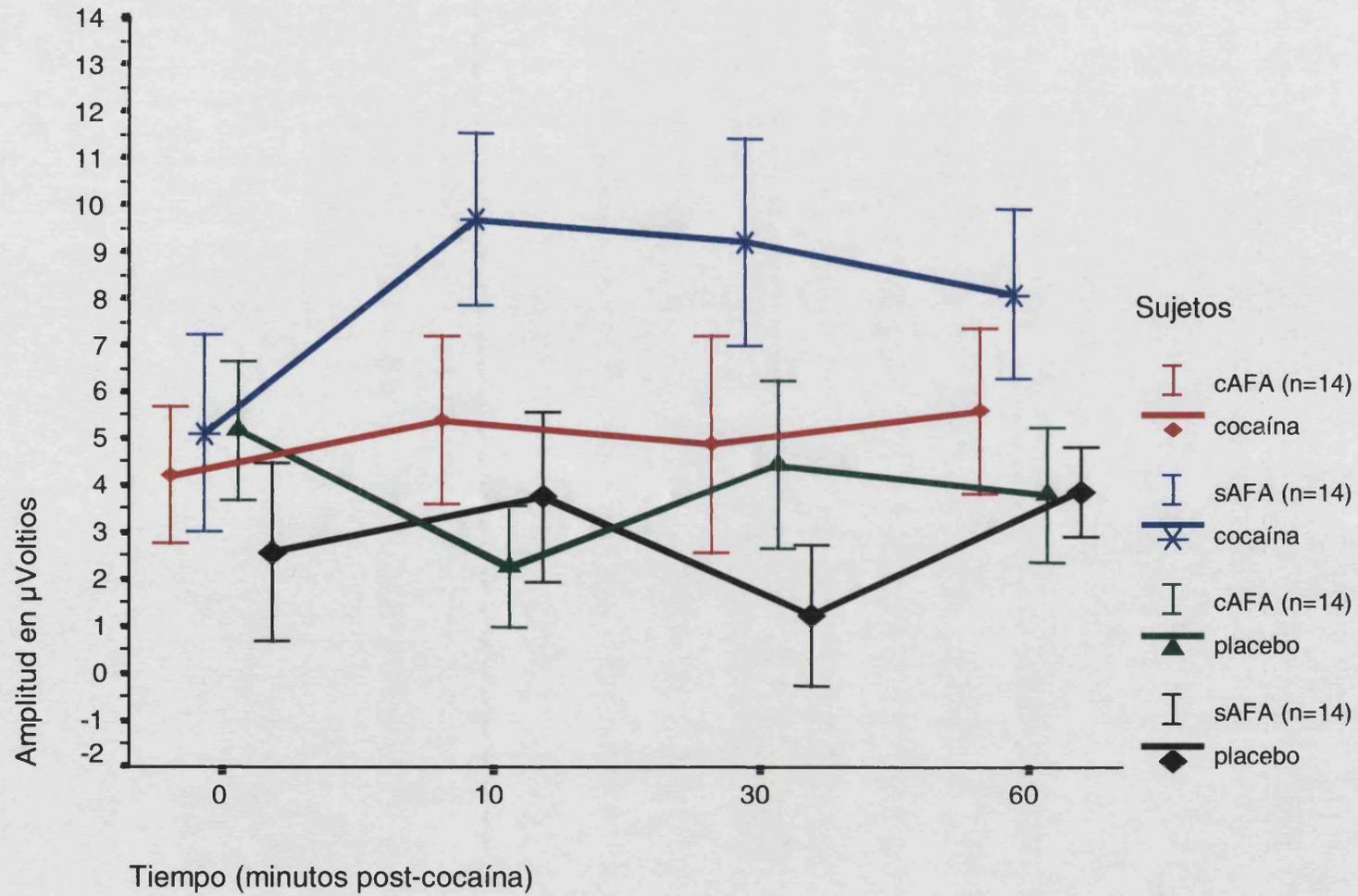


FIGURA 27. - AMPLITUD DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS A NIVEL DEL ELECTRODO CZ TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

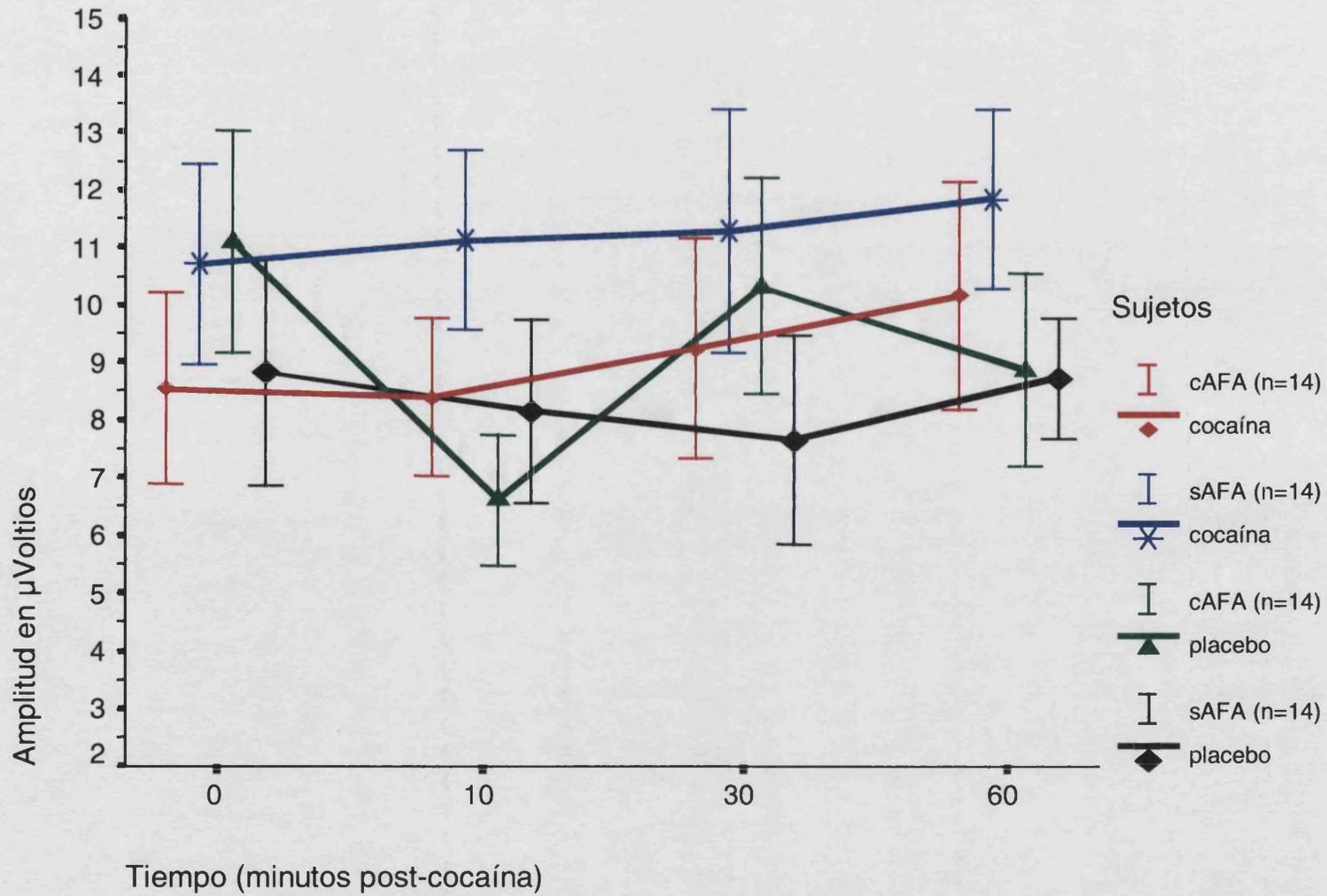
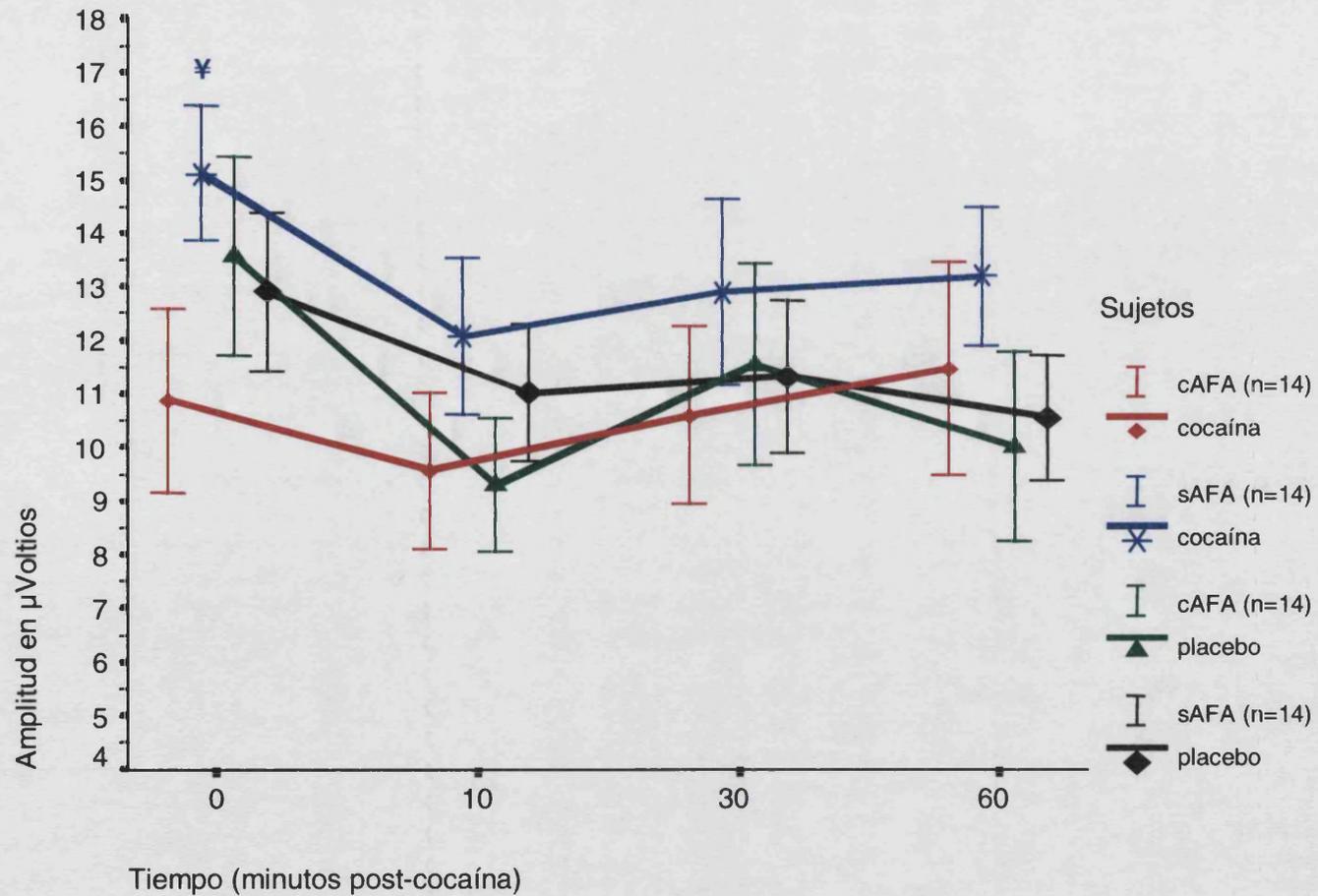


FIGURA 28. - AMPLITUD DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS A NIVEL DEL ELECTRODO Pz TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos en el valor basal previo la administración de la dosis activa

FIGURA 29. - LATENCIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS A NIVEL DEL ELECTRODO FZ TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

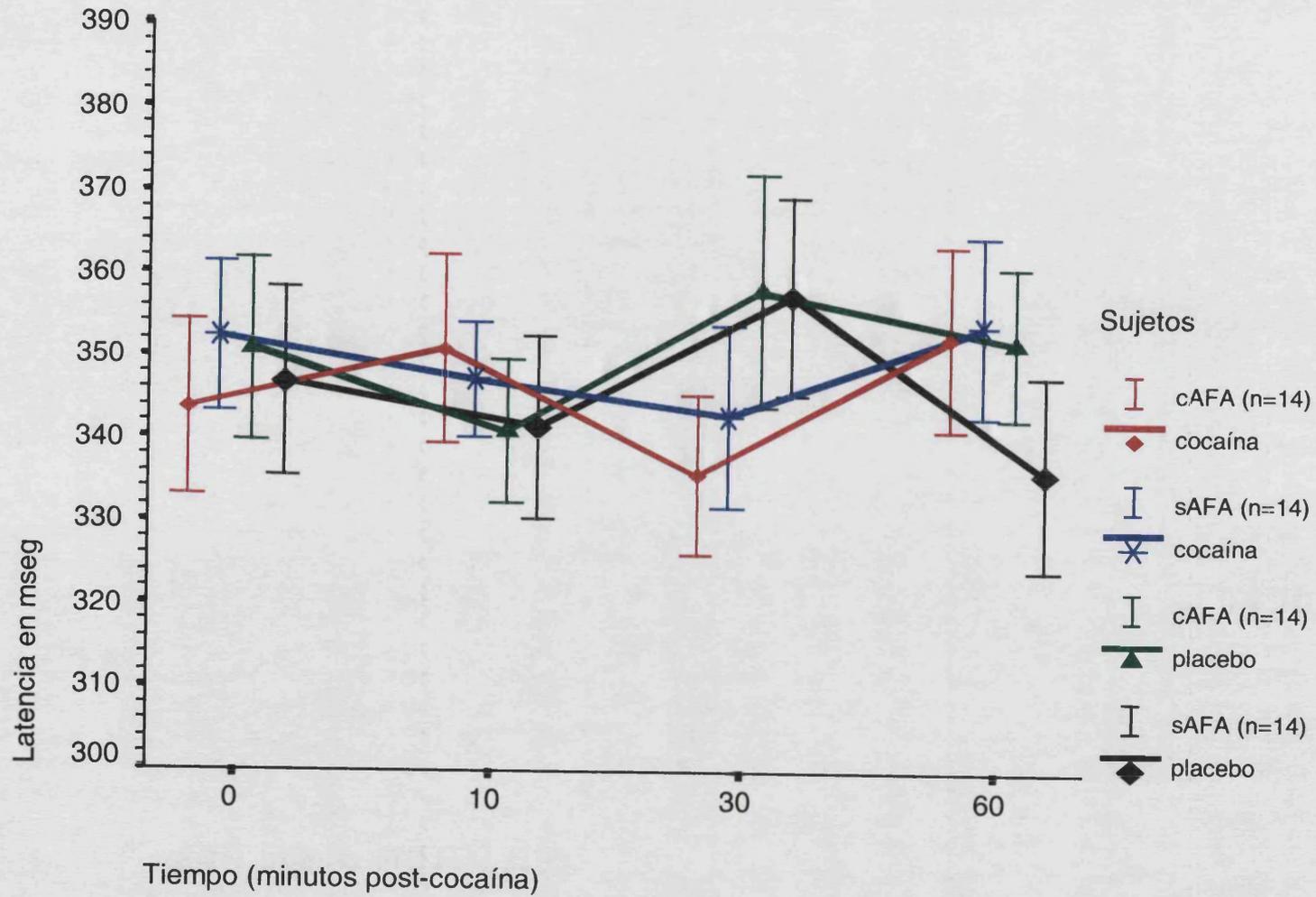


FIGURA 30. - LATENCIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS A NIVEL DEL ELECTRODO CZ TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

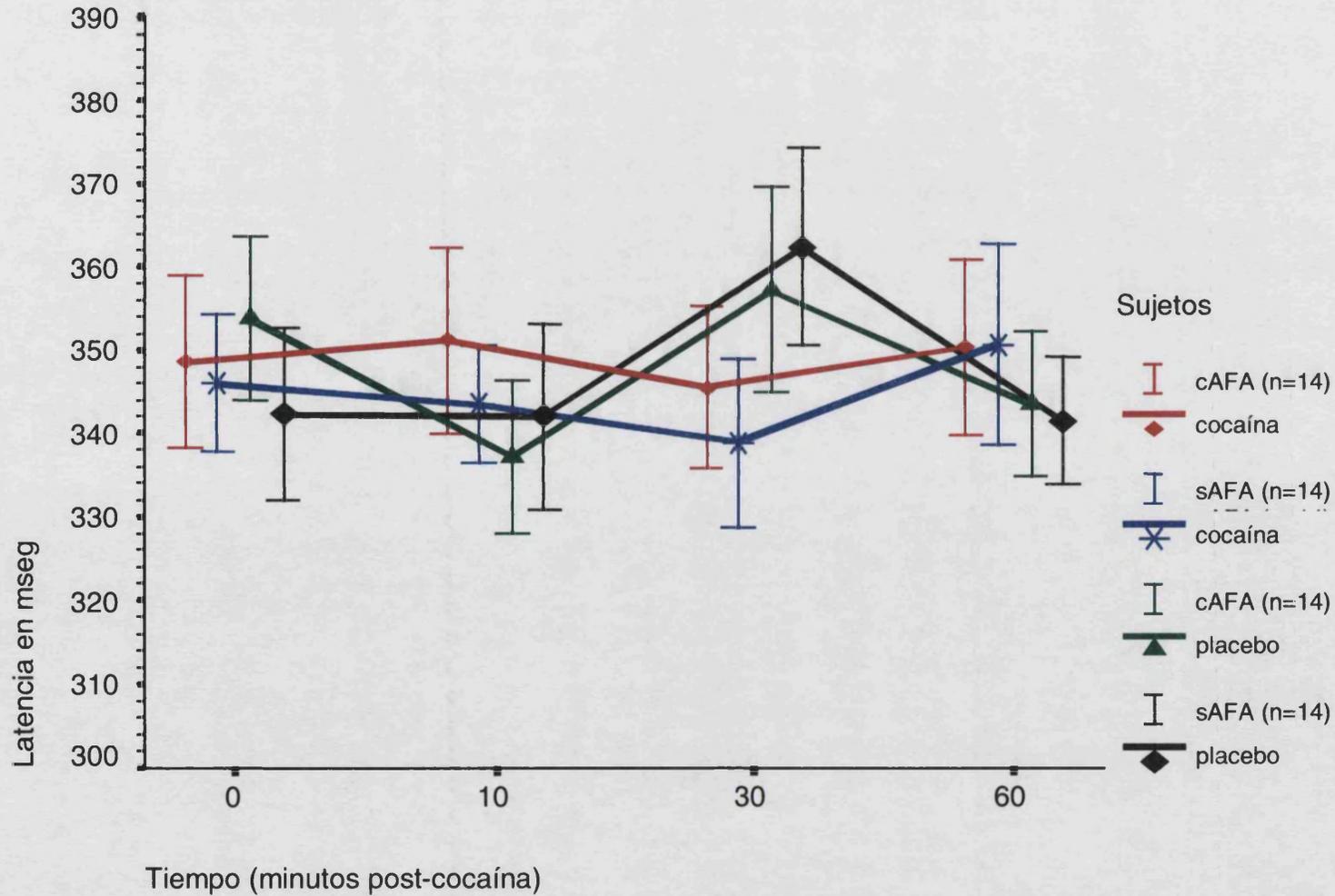
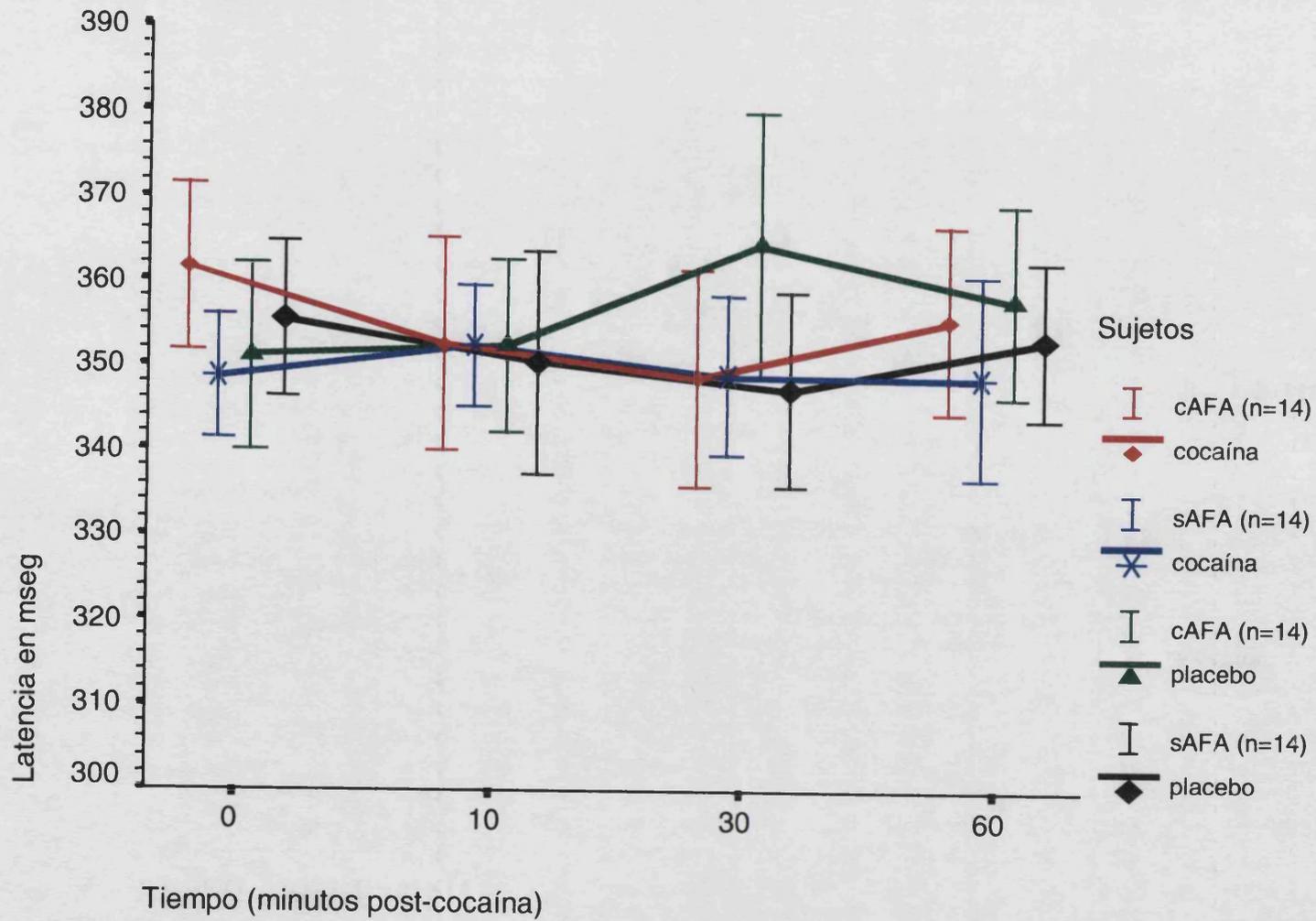


FIGURA 31. - LATENCIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS POTENCIALES EVOCADOS RELATIVOS A NIVEL DEL ELECTRODO Pz TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



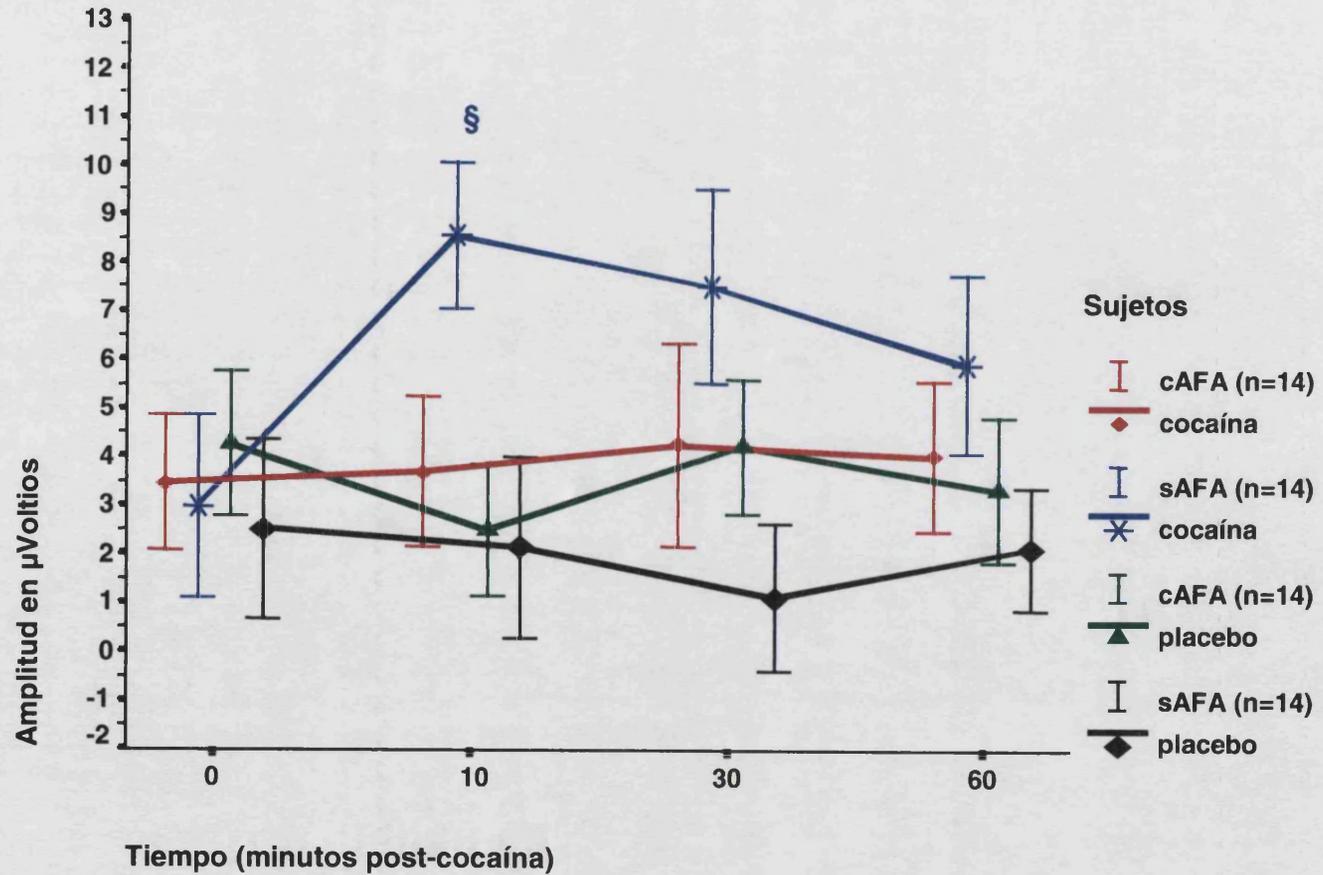
Para caracterizar de forma más completa los efectos de la cocaína sobre la onda P₃₀₀ se decidió analizar la amplitud media en cinco grupos regionales de electrodos (frontales, mediales, occipitales, izquierdos y derechos), así como la amplitud media del total de electrodos.

En el registro basal de las amplitudes medias tan solo se apreciaron diferencias marginalmente significativas a nivel del grupo de electrodos occipitales, que incluía los electrodos situados a nivel de P₃, P_Z, P₄, O₁, O_Z, y O₂ (sujetos cAFA: $8.0 \pm 1.2 \mu\text{V}$ vs. sujetos sAFA: $10.6 \pm 0.8 \mu\text{V}$; $t=-1.8$, $df=26$, $p=0.080$), previo a la administración de la dosis activa de cocaína. Sin embargo, en el registro basal de la sesión experimental en que los sujetos recibieron la dosis de placebo no se observaron diferencias estadísticas. Tampoco surgieron diferencias estadísticas en las amplitudes basales en ninguna de las demás agrupaciones de electrodos.

La dosis activa provocó un aumento marcado en la amplitud media a nivel de los electrodos frontales que fue máximo aproximadamente a los 10 minutos post-administración en los sujetos sAFA, siendo mínimas las variaciones en los sujetos cAFA (Figura 32). En ambos grupos se apreció un descenso inicial de la amplitud media a nivel de los electrodos occipitales (Figura 34). Los cambios en las amplitudes medias fueron poco evidentes en ambos grupos de sujetos a nivel de los electrodos mediales (Figura 33), de los electrodos izquierdos (Figura 35), de los electrodos derechos (Figura 36), así como en el total de electrodos (Figura 37).

En el análisis de la amplitud media en los grupos de electrodos mediante ANOVA bifactorial de medidas repetidas, tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, con la excepción de una interacción significativa de Dosis x Tiempo [$F(3)=2.87, p<.05$] y un efecto significativo para la variable Tiempo [$F(3)=3.34, p<.03$] a nivel de los electrodos occipitales, así como una tendencia estadística en la interacción Dosis x Tiempo a nivel de los electrodos frontales [$F(3)=2.24, p<.086$]. En el posterior análisis de cada uno de los registros del P₃₀₀ tan sólo se apreciaron diferencias significativas a los 10 minutos tras la administración de la dosis activa a nivel de los electrodos frontales en que los sujetos sAFA presentaron amplitudes significativamente más altas ($t=-2.26, df=26, p<.05$) (Figura 32).

FIGURA 32. - AMPLITUD MEDIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS PER A NIVEL DE LOS ELECTRODOS FRONTALES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



§ - Indica diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras la administración de la dosis activa

FIGURA 33. - AMPLITUD MEDIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS PER A NIVEL DE LOS ELECTRODOS MEDIALES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)

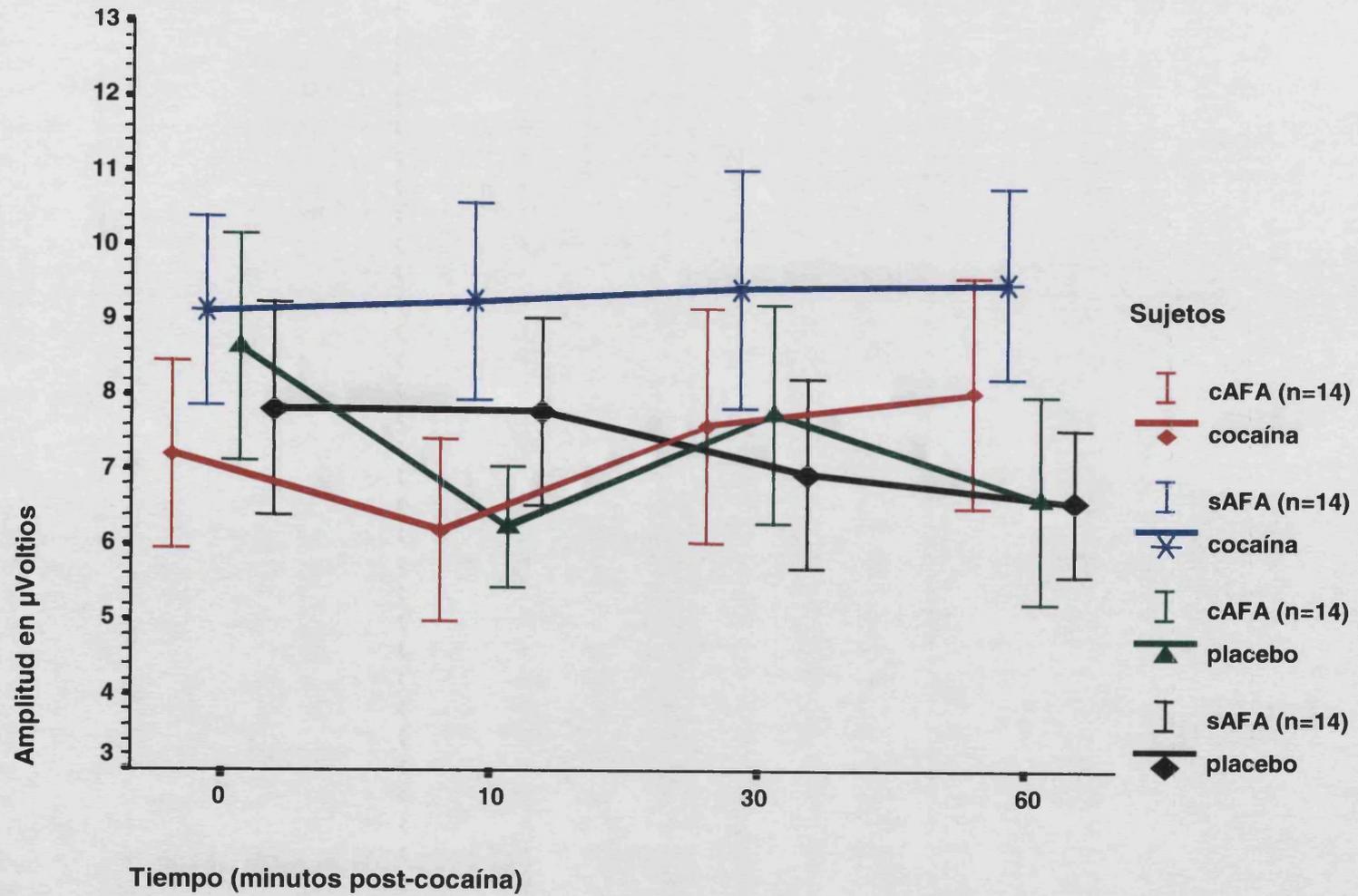
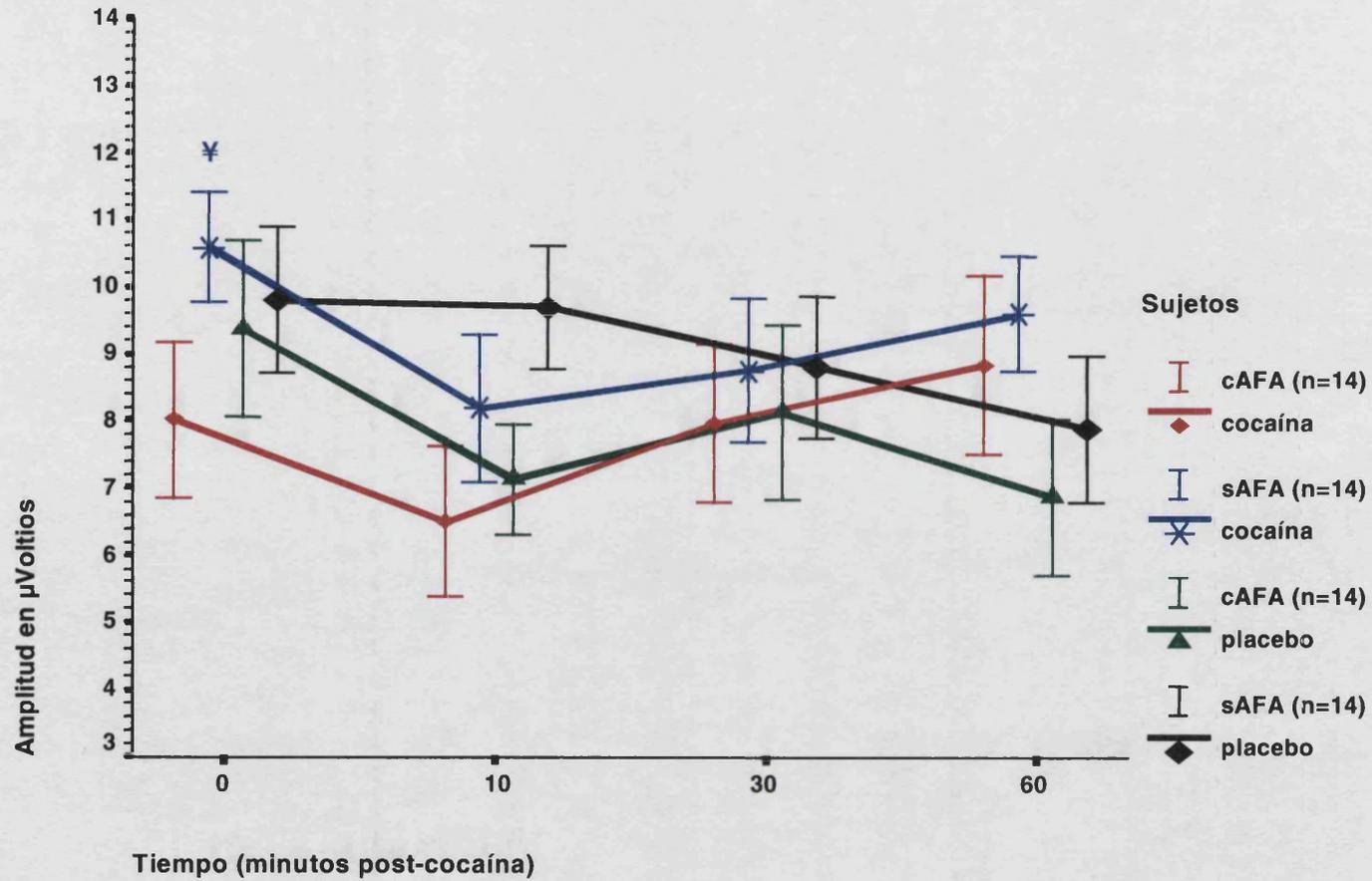
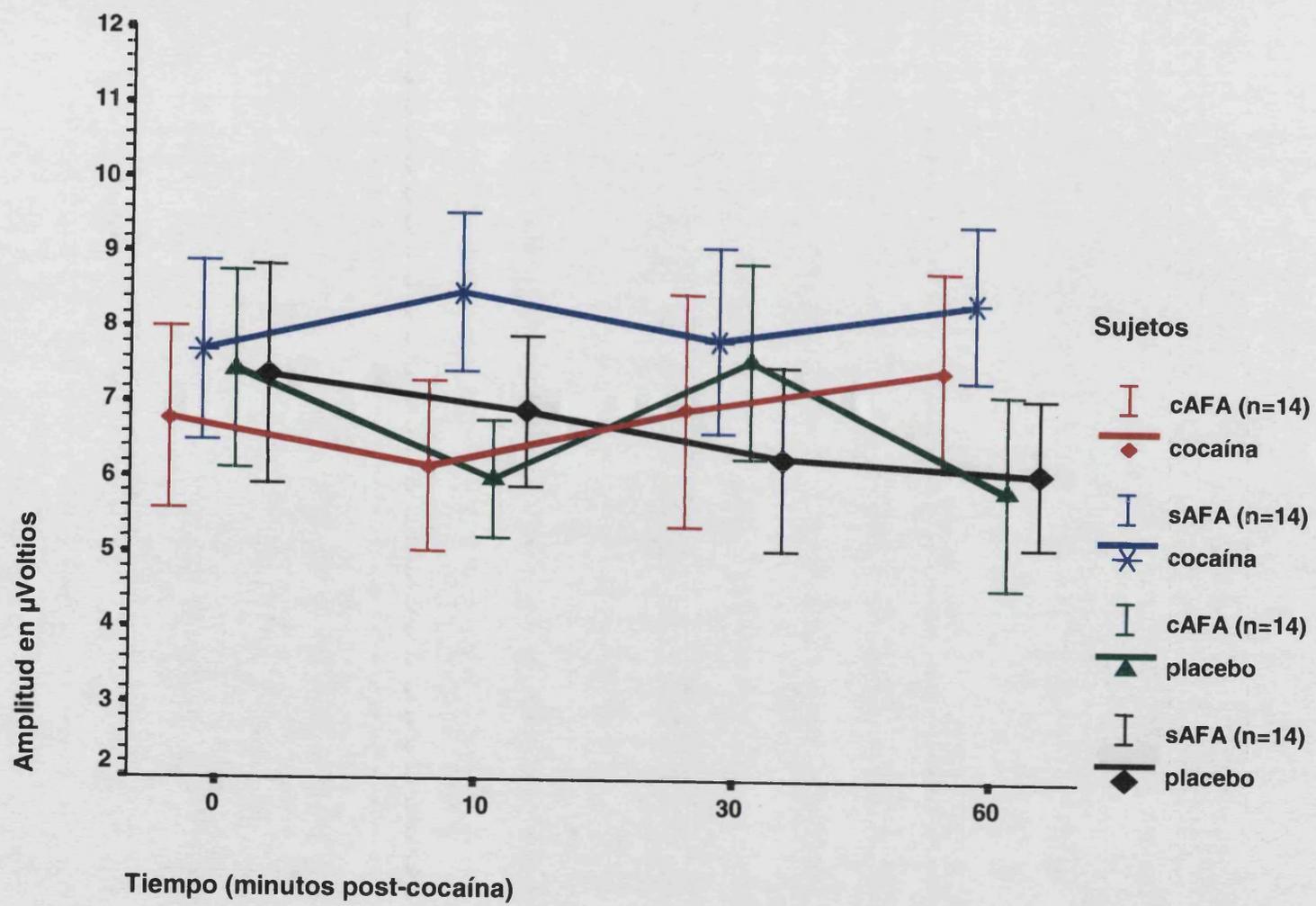


FIGURA 34. - AMPLITUD MEDIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS PER A NIVEL DE LOS ELECTRODOS OCCIPITALES TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA Y SAFA)



¥ - Indica diferencias marginalmente significativas entre ambos grupos en el valor basal previo la administración de la dosis activa

FIGURA 35. - AMPLITUD MEDIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS PER A NIVEL DE LOS ELECTRODOS IZQUIERDOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA) Y SAFA)



- 130 -

FIGURA 36. - AMPLITUD MEDIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS PER A NIVEL DE LOS ELECTRODOS DERECHOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA) Y SAFA)

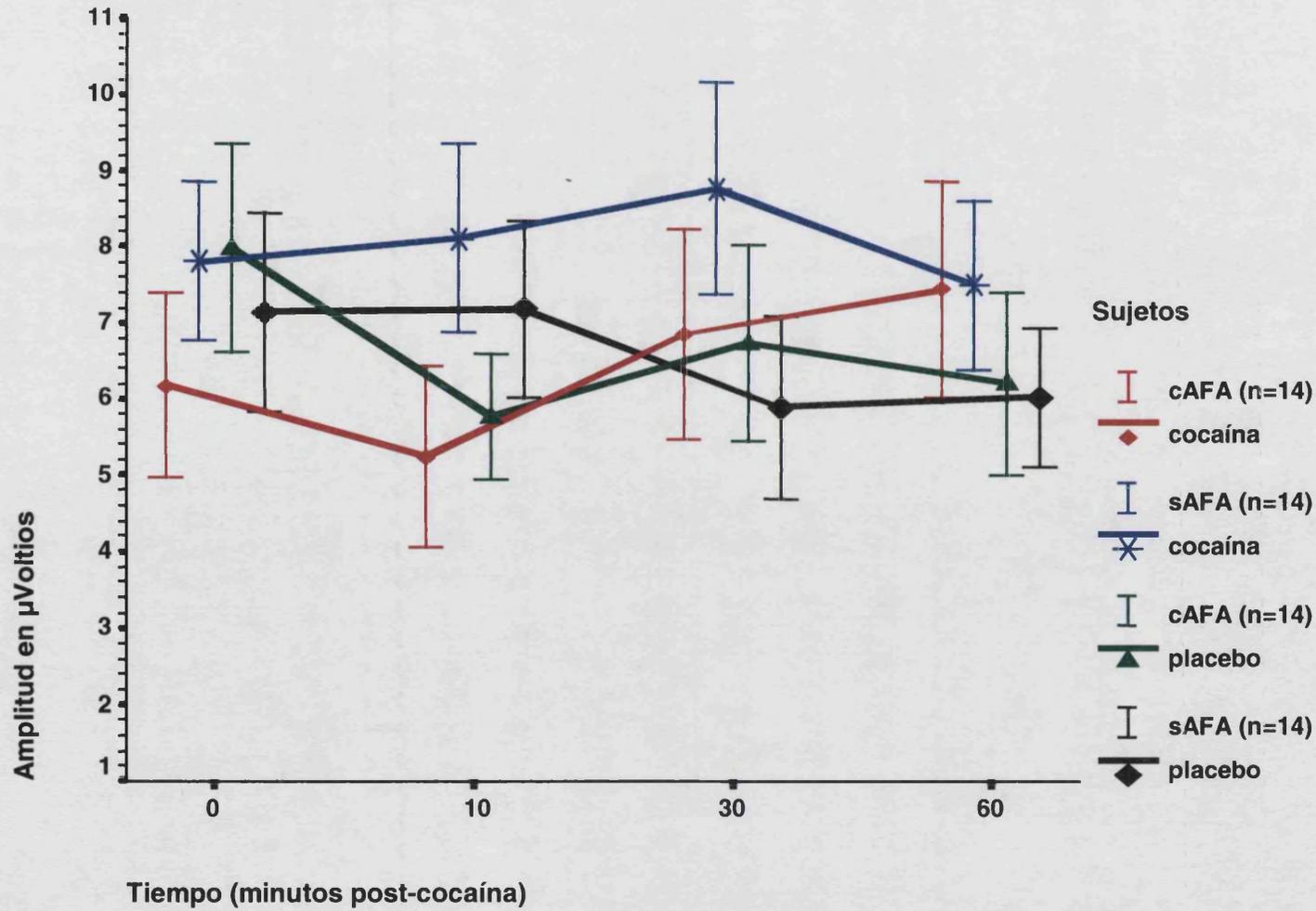
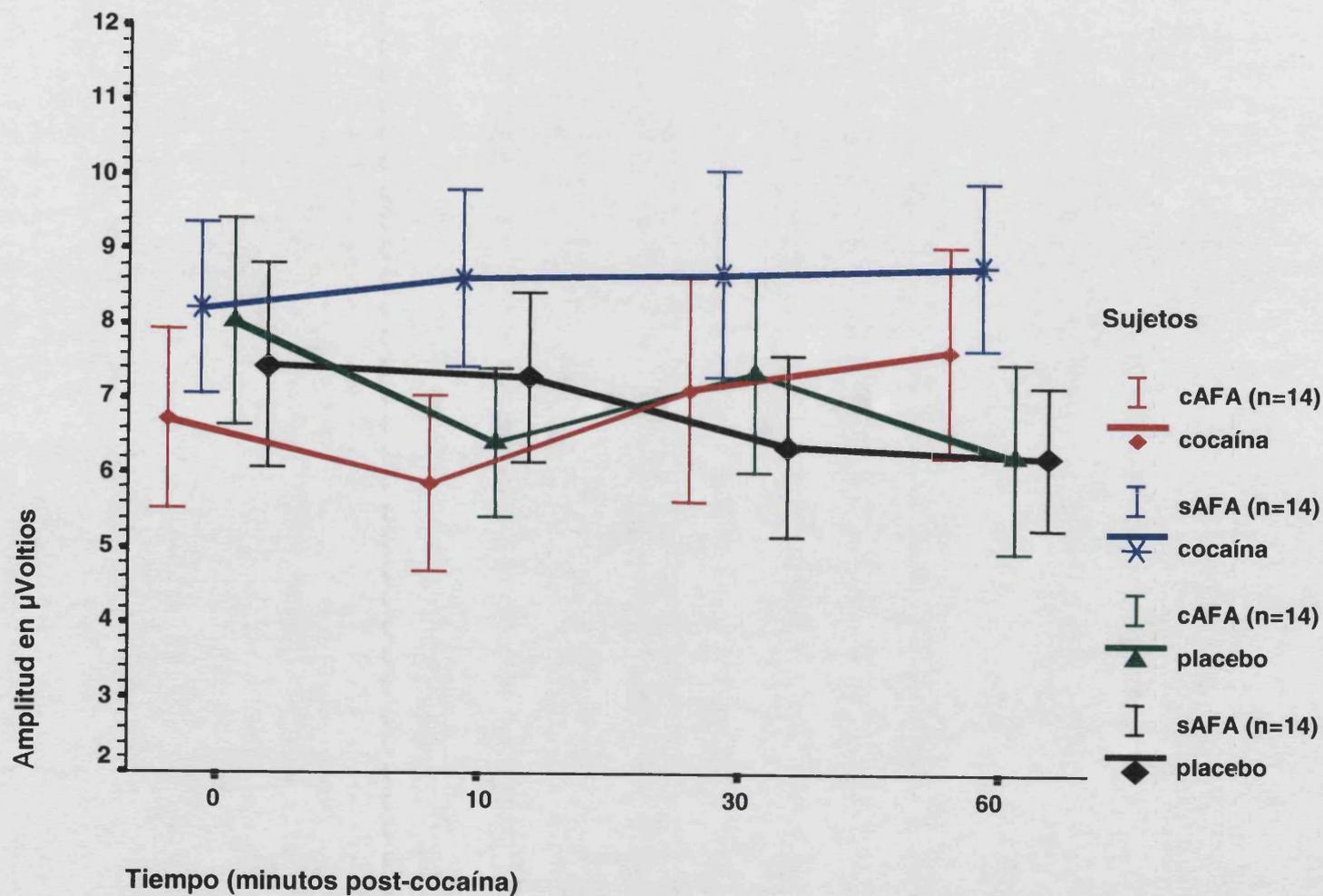


FIGURA 37. - AMPLITUD MEDIA DE LA ONDA P₃₀₀ DE LOS PER A NIVEL DEL TOTAL DE ELECTRODOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA (0.9MG/KG) Y PLACEBO EN SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO (CAFA) Y SAFA)



V.

DISCUSIÓN

La influencia de los factores genéticos en la etiología del alcoholismo ha sido demostrada a lo largo de las últimas décadas en múltiples estudios (Cloninger et al, 1981; Goodwin, 1985; Schuckit, 1987; Merikangas, 1990; Schuckit y Smith, 1997; Bierut et al, 1998; Johnson et al, 1998; Prescott y Kendler, 1999; True et al, 1999). Así mismo, los resultados de diferentes trabajos sugieren que los factores genéticos también parecen jugar un papel fundamental en la vulnerabilidad al abuso o dependencia de sustancias psicoactivas (Zarek et al, 1987; Miller et al, 1989a y 1989b; McCaul et al, 1990; Wallace, 1990; Rounsaville et al, 1991; Caudill et al, 1994; Tsuang et al, 1996; van den Bree et al, 1998).

Si bien recientes estudios de gemelos han sugerido que parte de la influencia genética es específica para las diferentes sustancias psicoactivas (Bierut et al, 1998; Tsuang et al, 1998), particularmente en el caso del alcohol, de la nicotina y de drogas psicoestimulantes como la cocaína parece haber un riesgo genético aditivo, de modo que para estas sustancias los factores genéticos comunes podrían ser más importantes que los específicos para cada sustancia (Merikangas et al, 1998; True et al, 1998; Tsuang et al, 1998; van den Bree et al, 1998). Sin embargo, hay escasos estudios de familias, de gemelos, y hasta la fecha ningún estudio de laboratorio, que hayan investigado el impacto de factores genéticos en la predisposición genética al consumo, abuso y dependencia de sustancias psicoactivas, diferentes del alcohol. El presente estudio es pionero en la evaluación de las respuestas a la administración aguda de cocaína, por vía intranasal, en función de la existencia de antecedentes familiares de alcoholismo. Los resultados han permitido encontrar algunas diferencias interesantes entre los dos grupos de sujetos que pueden ser importantes en la necesaria tipificación de las poblaciones vulnerables a los

trastornos por uso de sustancias psicoactivas.

El consumo de cocaína, así como la incidencia de las complicaciones médicas, psiquiátricas y sociales asociadas al mismo se ha extendido a lo largo de los últimos años (Cornish y O'Brien, 1996). Sin embargo, hasta la fecha, y a pesar de la múltiple investigación en el campo, continúa sin existir un tratamiento farmacológico que se haya mostrado particularmente eficaz en el manejo del abuso o la dependencia de la cocaína (Mendelson y Mello, 1996). Así mismo, las terapias psicosociales, entre las que se incluyen la terapia cognitivo-conductual, los programas de prevención de recaídas, las terapias enfocadas en la reducción del craving, o simplemente las iniciativas consistentes en aumentar la intensidad de las intervenciones terapéuticas tan solo han proporcionado un éxito limitado (Rosenblum et al, 1995; Hoffman et al, 1996). Por ello, en el caso específico de la cocaína, todas aquellas iniciativas dirigidas a la detección precoz de sujetos vulnerables a desarrollar abuso o dependencia de esta sustancia psicoestimulante y por lo tanto en la prevención, adquieren particular importancia. En este sentido el presente estudio al proporcionar una ocasión única de analizar la sensibilidad ante una dosis de cocaína en función de los antecedentes familiares de alcoholismo, ofrece también la posibilidad de obtener datos útiles para la prevención del abuso o dependencia de la cocaína en individuos vulnerables.

Tal como se ha mencionado con anterioridad, durante las dos últimas décadas múltiples estudios clínicos, epidemiológicos y neurofarmacológicos han demostrado

repetidamente la clara e importante influencia genética, independiente de factores ambientales familiares y generales, en la susceptibilidad al abuso o dependencia del alcohol. Más aun, los factores genéticos también parecen jugar un papel importante en la capacidad de refuerzo del alcohol y de otras sustancias psicoactivas. La mayor vulnerabilidad al abuso o dependencia del alcohol, en sujetos con antecedentes de alcoholismo, se ha explicado en función de la menor intensidad de su respuesta cardiovascular, electrofisiológica, subjetiva y conductual al alcohol (Schuckit, 1987; Lukas et al, 1989; Merikangas, 1990; Pollock, 1992; Schuckit, 1994a; Schuckit and Smith, 1997; Porjesz et al, 1998), lo que a su vez sugeriría una mayor tolerancia innata a los efectos del alcohol en los individuos con antecedentes familiares de alcoholismo. De este modo, los sujetos provenientes de familias con abuso o dependencia del alcohol presentarían una menor sensibilidad a las señales internas que los sujetos normales utilizan para regular su consumo de bebidas alcohólicas, con lo que tenderían a consumir una mayor cantidad de alcohol en cada sesión, y esto a su vez contribuiría al desarrollo de dependencia. Basándonos en estos datos, y asumiendo que los individuos con antecedentes familiares de alcoholismo también pudieran presentar una respuesta atenuada a otras sustancias psicoactivas, en el presente estudio esperábamos que los sujetos cAFA mostrasen una respuesta subjetiva atenuada, una menor respuesta cardiovascular, así como una menor amplitud en la onda P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos, que los sujetos sAFA tras la administración intranasal una dosis de cocaína.

Aunque por un lado no se observaron diferencias en los efectos subjetivos de la

cocaína recogidos mediante el joystick de ordenador, así como en las puntuaciones del ARCI, contrario a lo esperado, los sujetos cAFA presentaron puntuaciones significativamente más altas en las EAV “how good do you feel?” (“¿cuan bien se siente?”), “how happy do you feel?” (“¿cuan contento se siente?”), “how high do you feel?” (“¿cuan colocado se siente?”), y “how stimulated do you feel?” (“¿cuan estimulado se siente?”), aproximadamente a los 10 minutos tras la administración de la dosis activa de cocaína (0.9 mg/kg de peso). Cabe destacar que estas cuatro escalas reflejan efectos que pueden ser considerados como positivos o reforzantes.

Por otro lado, los sujetos cAFA también presentaron unas concentraciones plasmáticas de cocaína significativamente más altas que los sujetos sAFA entre los 45 y los 105 minutos tras la administración de la droga. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la frecuencia cardíaca, mientras que en el análisis de la presión arterial únicamente resalta que los sujetos sAFA presentaron una presión arterial diastólica significativamente más alta a los 75 minutos tras la administración de la dosis activa.

Por último, con respecto a los parámetros de la onda P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos, tan solo se observó que los sujetos sAFA presentaron una amplitud media significativamente más alta que los sujetos cAFA a nivel de los electrodos frontales aproximadamente a los 10 minutos tras la administración de la dosis activa de cocaína. Así mismo, los individuos sAFA también mostraron una amplitud basal más alta a nivel del electrodo Pz y a nivel de la agrupación de electrodos occipitales que los individuos cAFA;

sin embargo, estas diferencias que únicamente fueron marginalmente significativas, tan solo fueron observadas en la sesión experimental en que a continuación se administró la dosis activa, mientras que sorprendentemente no se apreciaron diferencias algunas previo a la administración del placebo.

1.- LOS EFECTOS SUBJETIVOS DE LA COCAÍNA EN LOS SUJETOS CON Y SIN ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALCOHOLISMO

Como se ha indicado, los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo presentaron una mayor respuesta subjetiva aproximadamente a los 10 minutos tras la administración de la cocaína intranasal, tal como quedó reflejado en las escalas analógicas visuales que medían los efectos positivos de la droga. La rápida aparición de estos efectos subjetivos sugeriría que podrían deberse a un fenómeno de expectación cognitiva de los efectos de la cocaína, en lugar de a sus características farmacológicas.

De acuerdo con los modelos de aprendizaje basados en las expectativas, la presentación de estímulos asociados previamente con el sensaciones de refuerzo inducirían la aparición de expectativas específicas con dicho estímulo (Marlatt, 1985). Es decir, a la aparición de determinados estímulos asociados con el consumo de una determinada sustancia psicoactiva se generaría una expectación o anticipación de efectos específicos relacionados con la droga en cuestión; así mismo, desencadenaría el deseo de experimentar

tales efectos. Por lo tanto, en función de este modelo el fenómeno de la expectación y el craving por la sustancia psicoactiva estarían estrechamente relacionados (Tiffany, 1995; Verheul et al, 1999). De hecho, la importancia de la expectación cognitiva de los efectos de las sustancias psicoactivas ha sido demostrado repetidamente en el caso del alcohol (Brown et al, 1987; Mann et al, 1987; Downey y Kilbey, 1995), de la marihuana (Schafer y Brown, 1991) y de la cocaína (Schafer y Brown, 1991; Schafer y Fals-Stewart, 1993; Jaffe y Kilbey, 1994). Todos estos estudios coinciden al mostrar que los efectos del alcohol, la marihuana y la cocaína no son debidos exclusivamente a los perfiles farmacológicos de estas sustancias, sino que también estarían influidos por el grado en que el sujeto anticipa tanto sus efectos positivos como los negativos. Así, por ejemplo se ha sugerido que las expectativas asociadas con el consumo de alcohol actuarían como un mediador fundamental tanto del consumo de bebidas alcohólicas, como de la vulnerabilidad al abuso o dependencia del alcohol (Wiers et al, 1994).

La importancia del fenómeno de la expectación para el presente estudio radica en que diversos trabajos han sugerido que los antecedentes familiares de alcoholismo también parecen modular las expectativas de los efectos del alcohol. Se ha descrito que los individuos con antecedentes familiares de alcoholismo presentan mayores expectativas a los efectos positivos de las bebidas alcohólicas que los individuos sin dichos antecedentes (O'Malley y Maisto, 1985; Brown et al, 1987; Lundahl et al, 1997; Wiers et al, 1998). Así mismo, diversos estudios han sugerido que los individuos con antecedentes familiares de abuso o dependencia del alcohol presentarían una mayor respuesta a estímulos asociados con el consumo (Verheul et al, 1999). Por lo que respecta a la cocaína, la expectación de sus efectos se ha relacionado con los antecedentes de consumo, de modo que a mayores

niveles de consumo previos, mayor expectación de sus efectos positivos o reforzantes (Schafer y Brown, 1991) y menor expectación de los efectos negativos o disfóricos (Schafer y Fals-Stewart, 1993).

Si bien se podría conjeturar que la mayor respuesta positiva a la cocaína intranasal observada en los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo podría estar modulada por el fenómeno de expectación, dicho fenómeno, en lo que respecta a los efectos de la cocaína no fueron medidos en el presente estudio. Así mismo, hay que recordar que los sujetos fueron estudiados bajo condiciones doble-ciego, y que no solo las diferencias en los efectos positivos únicamente se observaron tras la administración de la dosis activa, sino que además tras la administración del placebo prácticamente no se apreciaron cambios en las puntuaciones de estas escalas analógicas visuales. Por lo tanto, en principio parecería improbable que el fenómeno de expectación juegue un papel fundamental en la aparición de estos efectos subjetivos, ya que en tal caso la mayor respuesta subjetiva hubiera sido observada tanto tras esnifar la cocaína como el placebo. Sin embargo, un reciente estudio ha identificado diferencias en las percepciones de intoxicación así como en las tendencias conductuales asociadas con el consumo de alcohol entre individuos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo, de modo que los individuos con antecedentes familiares de alcoholismo tendían a subestimar aquellas sensaciones subjetivas y fisiológicas que son interpretadas como señales de intoxicación y a presentar mayores errores de juicio con respecto a la intoxicación percibida (Turrisi y Wiersma, 1999). Estos hallazgos coincidirían con los trabajos que han mostrado que la mayor vulnerabilidad al abuso o dependencia al alcohol entre los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo se explicaría en función de una respuesta atenuada al alcohol y, por lo tanto, de una menor

sensibilidad a los efectos de una dosis de alcohol. Esto, a su vez, se asociaría con una menor capacidad de reconocer alguna de las múltiples señales internas que el cuerpo interpreta como indicativas de intoxicación y que los sujetos normales utilizan para regular la ingesta de alcohol (Schuckit, 1987; Pollock, 1992; Schuckit y Smith, 1997). Si esto se extrapola al presente estudio, las diferencias observadas en las respuestas subjetivas podrían reflejar diferencias en las señales internas que ayudan a detectar los efectos de la cocaína, y que podrían, a su vez, estar relacionadas con el mayor riesgo a desarrollar un trastorno por consumo de cocaína en sujetos con antecedentes familiares de abuso de alcohol, tal como indican los estudios epidemiológicos.

En el hipotético caso de, tal como se ha descrito en el caso del alcoholismo, una mayor vulnerabilidad al abuso de otras sustancias psicoactivas en individuos con antecedentes familiares de alcoholismo se pudiese manifestar a través de una respuesta atenuada a los efectos subjetivos, y si tenemos en consideración que las diferencias observadas en los efectos subjetivos entre los dos grupos de sujetos en el presente estudio son modestas y de breve duración, entonces parecería improbable que dichos individuos presenten un mayor riesgo para el consumo, o para el abuso o dependencia de la cocaína. Sin embargo, tal como se ha descrito previamente, múltiples estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que los hijos de individuos dependientes del alcohol presentan una mayor predisposición no sólo a desarrollar alcoholismo, sino también un trastorno por uso de cocaína y otras sustancias psicoactivas (Miller et al, 1989a y b; McCaul et al, 1990; Wallace, 1990; Dinwiddie y Reich, 1993; Cadoret et al, 1995; Bierut et al, 1998; Tsuang et al, 1998). Por lo tanto, si las diferencias subjetivas observadas en el presente estudio se

asocian con una mayor susceptibilidad al consumo de cocaína en los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo; los mecanismos fisiológicos y neuroquímicos que explicarían tal susceptibilidad serían distintos a los que explican la mayor vulnerabilidad al abuso de alcohol.

Estudios recientes han sugerido que el riesgo de desarrollar dependencia de la cocaína, así como dependencia del cannabis y de la nicotina, es en parte independiente de la transmisión familiar del alcoholismo (Bierut et al, 1998). Esto podría explicarse, al menos parcialmente, por el diferente mecanismo de acción de la cocaína, en comparación con el alcohol. Esta sustancia psicoestimulante presenta unos efectos breves e inmediatos caracterizados por una mayor auto-confianza, un aumento de las sensaciones placenteras y una intensa euforia, así como por indiferencia y despreocupación hacia cualquier problema (Fischman, 1988; Higgins et al, 1990; Gawin, 1991). De hecho, el uso repetido de la cocaína ha sido explicado en función de la intensidad de sus efectos subjetivos, y como un intento de la búsqueda repetida de las sensaciones euforizantes (Johanson y Fischman, 1989; Woolverton y Johnson, 1992; Mendelson y Mello, 1996). Así, aunque los efectos reforzantes de la cocaína son de breve duración, la euforia es mantenida mediante el consumo de una nueva dosis de la droga. Por lo tanto, los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo al experimentar efectos subjetivos reforzantes más intensos tras la administración intranasal de cocaína podrían ser más vulnerables a su uso continuado, en un afán de repetir y mantener las sensaciones de euforia. Esto a su vez podría provocar un rápido desarrollo de la tolerancia y de sensibilización aguda, particularmente a los efectos reforzantes de esta droga simpaticomimética. Por otro lado, también coincidiría

y se relacionaría con los datos provenientes de los estudios en los que se ha descritos que, particularmente en el caso de los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo, una respuesta favorable a los efectos de una bebida alcohólica puede influir en el rápido desarrollo de expectativas a los efectos del alcohol. Así mismo, conllevaría un aumento de las expectativas positivas y un debilitamiento de las expectativas negativas asociadas con el consumo de alcohol y, probablemente, otras sustancias psicoactivas (Johnson et al, 1990; Wiers et al, 1998; Verheul et al, 1999).

2.- LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COCAÍNA Y SUS METABOLITOS

Uno de los resultados más destacables, y a la vez sorprendentes, en el presente estudio fueron las diferencias en los niveles plasmáticos de cocaína entre los dos grupos, tanto por la duración de las diferencias, como por el tiempo de aparición de las mismas, particularmente porque no coinciden temporalmente con las diferencias observadas en las respuestas subjetivas y no se veían acompañadas por similares diferencias en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial.

Parece poco probable que las diferencias en las concentraciones plasmáticas de cocaína puedan deberse a diferencias en el metabolismo de esta sustancia psicoactiva, debido a que no surgieron diferencias en las concentraciones del metabolito metil-éster de ecgonina entre ambos grupos. Por lo que respecta a las concentraciones ligeramente superiores del metabolito benzoilecgonina detectadas en sujetos cAFA, al final de la

segunda hora post-administración, estas podrían ser secundarias a las altas concentraciones de cocaína y, por lo tanto, podría descartarse que reflejasen diferencias en la degradación metabólica de la cocaína entre ambos grupos. Así mismo, hay que recordar que el número o coeficiente de dibucaína resultó ser prácticamente equivalente en ambos grupos de sujetos, lo que indicaría que no habrían diferencias en la actividad de las pseudocolinesterasas plasmáticas que pudiesen determinar diferencias en el metabolismo de la droga, al ser estas las principales enzimas que intervienen en la degradación de la cocaína.

Una de las posibles explicaciones para las diferencias en los niveles plasmáticos de cocaína podría radicar en variaciones en la unión a las proteínas plasmáticas. La cantidad de droga que se une a las proteínas plasmáticas se puede ver alterada por una serie de patologías tales como la cirrosis alcohólica, el síndrome nefrótico, la uremia u otras patologías renales, el uso concomitante de multitud de fármacos, la comida, la enfermedad de Crohn (Rowland, 1980). Sin embargo, todos estos factores fueron descartados en el presente estudio durante el proceso de selección de los sujetos. La cocaína presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 (Edwards y Bowles, 1988). Un descenso del pH sérico, incluso dentro de los niveles fisiológicos, conlleva un aumento de la cocaína libre (Parker et al, 1995). Del mismo modo, situaciones que aumentan los niveles de glucoproteína alfa-1, tal como ocurre durante el stress, producen una disminución de la fracción libre de cocaína (Kremer et al, 1988). Hasta la fecha no hay ningún trabajo publicado que evalúe si existen diferencias entre los sujetos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo en el pH sérico o en la respuesta de la glucoproteína alfa-1 al stress, y que por lo tanto pudieran explicar posibles

diferencias farmacocinéticas en los niveles plasmáticos de cocaína. Por otro lado, en el presente estudio no se observaron diferencias entre ambos grupos en los parámetros hematológicos o bioquímicos, especialmente en los niveles de albúmina o de proteínas totales, que permitiesen explicar las diferencias observadas en las concentraciones de cocaína.

3.- LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES

Un resultado sin duda difícil de entender, es que las diferencias observadas entre los dos grupos de sujetos en determinadas respuestas subjetivas, o en las concentraciones plasmáticas de cocaína, no se vieran acompañadas por las correspondientes diferencias en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial. A este respecto hay que hacer, en primer lugar, una mención a la dosis de cocaína utilizada en el presente estudio, de 0.9 mg/kg de peso. Aun tratándose de una dosis relativamente baja, en estudios previos realizados en el Laboratorio de Neurofarmacología Clínica se ha demostrado como suficiente para detectar diferencias entre sujetos (Lukas, 1991b; Lukas et al, 1996). Así mismo, la magnitud de los efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca son consistentes con los resultados de estudios en los que se administró una dosis similar de cocaína por vía intranasal (Javaid et al, 1978; Higgins et al, 1990; Foltin et al, 1995). Por otro lado, cabe mencionar que los efectos cardiovasculares de la administración aguda de cocaína en humanos está influida por múltiples factores, entre los que se incluyen la edad, el sexo, la procedencia étnica y

el peso del sujeto (Brickner et al, 1991; Lukas et al, 1996; Sofuoglu et al, 2000). Sin embargo, todos estos factores habían sido controlados en el presente estudio. Así mismo, la presión arterial y la frecuencia cardíaca basales también parecen influir sobre las respuestas cardiovasculares de la cocaína (Sofuoglu et al, 2000). Ahora bien, en el presente estudio tampoco se apreciaron diferencias estadísticas en los registros basales de estos parámetros fisiológicos entre los dos grupos de sujetos.

La ausencia de diferencias entre ambos grupos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, en contraste con las importantes diferencias farmacocinéticas y sobre los efectos subjetivos, podría reflejar una menor respuesta fisiológica a los efectos de la cocaína, y por lo tanto una mayor tolerancia a los mismos en sujetos cAFA, en comparación con los sujetos sAFA. Esto a su vez podría sugerir que los sujetos sAFA presentarían un mayor riesgo a experimentar reacciones tóxicas a la cocaína, lo que podría ser de particular importancia si tenemos en cuenta las graves complicaciones cardiovasculares, circulatorias y cerebrovasculares asociadas con el consumo de esta sustancia simpaticomimética. De hecho, cabe recordar que el consumo de la cocaína se ha asociado con la aparición de dolor torácico, infarto agudo de miocardio, arritmias, cardiomiopatías, miocarditis, hipertensión arterial, así como con una mayor incidencia de hemorragias cerebrales, vasculitis o infartos cerebrales (Brody et al, 1990; Warner, 1993; Hollander et al, 1995; Kaufman et al, 1998). Todas estas complicaciones médicas parecen estar asociadas con las propiedades vasoconstrictoras y trombogénicas de la cocaína (Johanson y Fischman, 1989; Kaufman et al, 1998).

Por otro lado, y si tenemos en cuenta la falta de coincidencia temporal entre las

diferencias en las respuestas subjetivas y las diferencias en las concentraciones plasmáticas de cocaína, es posible que la explicación fuera simplemente que la falta de diferencias en las respuestas fisiológicas indicasen que tales diferencias subjetivas y sobre todo, farmacocinéticas, careciesen de relevancia. Sin embargo, a pesar de que el curso temporal es diferente, también es probable que las diferencias observadas en las concentraciones plasmáticas puedan estar relacionadas con las diferencias observadas en los efectos subjetivos.

Es posible que se hubiera podido lograr una mejor correlación entre las respuestas medidas mediante los cuestionarios y los niveles plasmáticos de cocaína si estos cuestionarios hubieran sido completados con más frecuencia. Sin embargo, la administración demasiado a menudo de un mismo cuestionario puede conllevar una menor especificidad, debido a que en dicho caso los sujetos tienden a repetir las mismas respuestas una y otra vez (Lukas et al, 1986b). Por otra parte, hay que tener en cuenta que mediante las respuestas subjetivas se están analizando los efectos cerebrales de la droga, mientras que mediante el análisis de las concentraciones plasmáticas se están analizando los niveles de cocaína a nivel periférico. Hasta la fecha no hay ningún estudio que mediante técnicas de neuroimagen haya evaluado posibles diferencias en los efectos de la cocaína sobre la actividad cerebral y sobre el flujo sanguíneo cerebral entre individuos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo. Sin embargo, a este respecto, cabría mencionar un reciente estudio llevado a cabo por Azar y colaboradores (1998) en ratones de experimentación. En dicho estudio se describen diferencias influidas genéticamente en las concentraciones cerebrales de cocaína, acompañadas, a su vez, por diferencias en la absorción, distribución y en el aclaramiento de esta sustancia a nivel cerebral.

Naturalmente, los datos provenientes de ratones no son directamente extrapolables a los humanos. Ahora bien, mediante la extracción de muestras de sangre directamente del cerebro este estudio proporciona un ejemplo claro, y en cierto modo único, de hasta que punto las características farmacocinéticas de la cocaína puede estar condicionada por factores genéticos.

4.- LOS EFECTOS SOBRE LA ONDA P₃₀₀

Otro hallazgo destacable es la prácticamente total ausencia de diferencias estadísticas entre los sujetos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo, en las amplitudes y en las latencias del componente P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos, tanto en los registros basales como tras la administración de la cocaína. Esto es particularmente sorprendente si tenemos en consideración que a lo largo de las últimas dos décadas múltiples estudios de investigación han coincidido en señalar a la onda P₃₀₀ como un marcador neurofisiológico de la vulnerabilidad al alcoholismo; habiéndose descrito una menor amplitud de la onda P₃₀₀ en niños, adolescentes y adultos jóvenes con antecedentes familiares de alcoholismo (Begleiter et al, 1984; Hill et al, 1990; Steinhauer y Hill, 1993; Polich et al, 1994; Cohen et al, 1995; Sharma et al, 1997; Porjesz et al, 1998; Rodriguez Holguin et al, 1999). En la mayoría de estos estudios las diferencias en la amplitud del componente P₃₀₀ se han descrito a nivel del electrodo Pz (situado a nivel parietal sobre la línea media), debido a que la magnitud de la onda P₃₀₀ parece ser máxima sobre dicho

electrodo. En el presente estudio también se encontraron diferencias marginalmente significativas entre los dos grupos de sujetos en las amplitudes basales a nivel de Pz ($p=0.56$) y por consiguiente a nivel de la agrupación de electrodos occipitales ($p=0.80$), ya que entre los mismos también se incluía el electrodo Pz. Sin embargo, tales diferencias únicamente se observaron en la sesión en que se administró la dosis activa, pero sorprendentemente no se apreció diferencia alguna en la amplitud basal de la sesión experimental en que los sujetos recibieron el placebo.

Para entender estas discrepancias hay que recordar que, tal como se ha mencionado, la inmensa mayoría de estudios en los que se ha evaluado el P_{300} como marcador de riesgo para el alcoholismo incluía niños, adolescentes y adultos jóvenes, y por lo general de un grupo de edad altamente homogéneo. Así mismo, tal como mostró Polich (1994) en el meta-análisis que publicó sobre la amplitud de la onda P_{300} como marcador de riesgo para el alcoholismo, a mayor juventud de los sujetos incluidos en los diferentes estudios, mayores han sido por lo general las diferencias observadas en la amplitud del componente P_{300} entre niños y adolescentes con y sin antecedentes familiares de alcoholismo. Mientras tanto, hay que recordar que en el presente estudio los dos grupos de sujetos eran mucho más heterogéneos en cuanto a su edad, así como con una edad media ligeramente superior a la casi totalidad de estudios en los que se han sugerido que las diferencias observadas en la onda P_{300} serían indicativas de un marcador de la vulnerabilidad genética al abuso o dependencia del alcohol.

Las diferencias entre los resultados del presente estudio y los de otros trabajos,

también podrían deberse a que prácticamente la totalidad de estudios en los que se han hallado diferencias en la amplitud del componente P₃₀₀, utilizaron estímulos visuales para generar los potenciales evocados, mientras que en el presente estudio se usaron estímulos auditivos. A este respecto hay que mencionar que las diferencias más importantes en la amplitud de la onda P₃₀₀ también se han obtenido en aquellos estudios en los que se los potenciales evocados relativos se registraban mediante pruebas de relativa dificultad en las que se utilizaban estímulos visuales (Polich et al, 1994). De hecho, mediante el paradigma del “oddball” que es el que habitualmente se utiliza para el estudio de la onda P₃₀₀, cuanto menor sea la probabilidad subjetiva y mayor la dificultad de los estímulos utilizados para generar las ondas P₃₀₀, mayor es la latencia y también mayor es la amplitud de la onda; además, la amplitud del componente P₃₀₀ se correlaciona positivamente con la relevancia del estímulo para el sujeto (Duncan-Johnson y Donchin, 1977; Polich, 1986; Donchin y Coles, 1988). La amplitud de esta medida electrofisiológica también ha sido relacionada con procesos de atención, así como con la intensidad con que se lleva a cabo la evaluación de los estímulos durante la cual es imprescindible la participación de la memoria de trabajo, como almacén temporal que permite el mantenimiento del esquema y su comparación con la nueva información (Polich, 1986; Johnson, 1993).

La mayoría de los estudios en que se han descrito diferencias más robustas en la amplitud de la onda P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos, entre sujetos con y sin antecedentes familiares de abuso o dependencia del alcohol, recurrieron a estímulos visuales que requerían que los sujetos diferenciaban entre distintas figuras geométricas de relativa complejidad, lo cual es claramente más complicado desde el punto de vista del

procesamiento cognitivo y atencional de lo que podría ser distinguir simplemente figuras de distinto color, o como en el caso del presente estudio, entre dos sonidos de diferente intensidad. Por lo tanto, es muy probable que la sencilla modalidad de estímulos utilizada para generar los potenciales evocados haya contribuido a la relativa ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos de sujetos. Así mismo, a este respecto cabe recordar que si bien alguno de los primeros estudios en los que se observaron diferencias significativas entre sujetos, con y sin antecedentes familiares de alcoholismo, en la amplitud de la onda P₃₀₀ utilizaron estímulos auditivos en el registro de los potenciales evocados relativos (Elmasian et al, 1982), en diferentes estudios posteriores, en los que no pudieron replicar tales hallazgos, también se usaron estímulos auditivos en poblaciones de sujetos similares a los de los estudios originales (Neville y Schmidt, 1985; Steinhauer et al, 1987; Polich y Bloom, 1988). De hecho, se ha indicado que los generadores neurales de los P₃₀₀ obtenidos a partir de estímulos auditivos o visuales podrían ser diferentes (Johnson, 1989 y 1993). Así mismo, se ha sugerido que el componente genético tenga probablemente una mayor importancia en los P₃₀₀ obtenidos mediante la utilización de estímulos visuales. Sin embargo, debido al complejo diseño experimental y a la necesidad de medir también una serie de respuestas subjetivas y cardiovasculares, en el presente estudio se decidió recurrir a estímulos auditivos en la generación de los P₃₀₀.

Otro factor que también puede ayudar a explicar la casi total ausencia de diferencias basales en los parámetros del componente P₃₀₀, entre los dos grupos de sujetos en el presente estudio, en contraste con otros trabajos previos, podría radicar en que diversos trabajos recientes han señalado que la disminución en la amplitud del P₃₀₀, en

individuos con antecedentes familiares de alcoholismo, es proporcional al número de parientes afectados con abuso o dependencia del alcohol, y por lo tanto con la densidad de los antecedentes familiares de alcoholismo (Pfefferbaum et al, 1991; Steinhauer y Hill, 1993; Cohen et al, 1995). Sin embargo, una alta densidad de antecedentes familiares de alcoholismo se asocia con una mayor incidencia de trastornos de la conducta y de trastorno antisocial de la personalidad, y ambos a su vez se asocian también con una reducción en la amplitud del P₃₀₀ (Bauer et al, 1994; O'Connor et al, 1994; Bauer y Hesselbrock, 1999). De cualquier modo, en el presente estudio no fue posible reanalizar los parámetros basales del P₃₀₀ en función de la densidad de los antecedentes familiares de alcoholismo; debido por una parte, a que habían marcadas diferencias entre los sujetos con antecedentes familiares de abuso o dependencia del alcohol con respecto al número de parientes afectados con un trastorno por el consumo de alcohol; por otra parte, el reducido tamaño muestral también lo hacía imposible.

Por lo que respecta a las diferencias estadísticamente significativas observadas a nivel de la agrupación de electrodos frontales, aproximadamente a los 10 minutos tras la administración de la dosis activa de cocaína, podrían reflejar diferencias a nivel neuroquímico, o en la capacidad cognitiva entre individuos, con y sin una historia familiar de alcoholismo. Dichas diferencias también podrían sugerir cambios sutiles en la evaluación de estímulos, tal como se ha descrito en estudios previos, en los que la administración de la cocaína en consumidores ocasionales también provocaba cambios en la amplitud del P₃₀₀, independientemente de la dosis utilizada y de la vía de consumo

(Herning et al, 1985b; Lukas, 1991b). A este respecto hay que recordar la capacidad de la cocaína de potenciar la actividad dopaminérgica, que se centra especialmente a nivel de la corteza prefrontal y del núcleo accumbens (Johanson y Fischman, 1989; Woolverton y Johnson, 1992). Pero, así mismo, junto a los efectos euforizantes, la administración aguda de cocaína se ha asociado con un aumento de las capacidades cognitivas (Higgins et al, 1990). Por ello, el aumento de la amplitud de la onda P₃₀₀ a nivel de los electrodos frontales observado a los 10 minutos tras esnifar la dosis activa de cocaína, en los sujetos sin antecedentes familiares de alcoholismo, podría implicar un aumento de la capacidad para la evaluación de estímulos asociados con el consumo de la droga. Es decir, los sujetos sin los mencionados antecedentes familiares de abuso o dependencia del alcohol, presentarían una mayor capacidad para identificar aquellas señales internas asociadas con el consumo de la cocaína, y podrían protegerse del consumo continuado de esta sustancia al “notar” cuando dejar de consumirla, particularmente al no mostrar una mayor respuesta subjetiva. Sin embargo, si tenemos en cuenta que no surgieron diferencias significativas en la ANOVA de medidas repetidas, no es posible descartar que estas diferencias carezcan de relevancia.

Por último, la ausencia de efectos y de diferencias en la latencia del P₃₀₀ coincide plenamente tanto con la práctica totalidad de estudios en los que se han evaluado los efectos agudos de la cocaína (Herning et al, 1985b; Herning et al, 1987; Branchey et al, 1993), como con aquellos otros estudios en los que se han analizado el componente P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos como un marcador de riesgo de la predisposición al alcoholismo (Begleiter et al, 1984; Steinhauer y Hill, 1993; Cohen et al, 1995; Sharma et

al, 1997; Rodríguez Holguin et al, 1999).

En resumen, los resultados del presente estudio muestran algunas importantes diferencias entre los sujetos con y sin antecedentes familiares de alcoholismo, en determinadas respuestas tras la administración aguda de cocaína intranasal. De este modo, aproximadamente a los diez minutos tras la administración de la cocaína, los sujetos cAFA presentaron una respuesta subjetiva más intensa, tal como se recoge mediante las escalas analógicas visuales que medían los efectos reforzantes de la cocaína. Así mismo, también presentaron unas concentraciones plasmáticas de cocaína superiores durante una importante parte del estudio. Sin embargo, es difícil establecer si tales diferencias son indicativas de una mayor vulnerabilidad a desarrollar abuso o dependencia de cocaína u otras sustancias psicoactivas en individuos cAFA. Por otra parte, tal como se ha señalado previamente, los sujetos cAFA, al experimentar efectos subjetivos reforzantes más intensos que los sujetos sAFA, podrían ser más vulnerables al uso continuado de la droga, en una afán de repetir y mantener las sensaciones de euforia.

Las mínimas diferencias observadas en los parámetros de la onda P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos podrían deberse, tal como se ha explicado, a características en la modalidad de los estímulos auditivos utilizados, así como a ciertas particularidades de la muestra de sujetos que participaron en el estudio. Sin embargo, también podrían indicar, tal como han señalado otros investigadores (Steinhauer y Hill, 1993; Bauer et al,

1999), que la existencia de unos antecedentes familiares de abuso o dependencia del alcohol, no es una condición necesaria ni suficiente para provocar una reducción de la amplitud de la onda P₃₀₀.

Si las diferencias observadas en este estudio entre ambos grupos, implican la mayor susceptibilidad no solo al alcoholismo, sino también al abuso o dependencia de la cocaína, en los individuos con una historia familiar de abuso de alcohol, esto podría conllevar importantes implicaciones teóricas y prácticas, ya que permitiría no sólo una mejora del abordaje terapéutico para aquellos sujetos que ya hubieran desarrollado el problema de abuso de drogas, sino también poder enfocar las campañas preventivas a una población con un alto riesgo común de desarrollar trastornos por el uso de diferentes sustancias psicoactivas. La identificación de determinados rasgos fenotípicos, que se asocian con el riesgo de desarrollar alcoholismo, pueden facilitar estudios prospectivos de individuos con una mayor predisposición y que no han desarrollado el trastorno.

En el futuro, son necesarios más estudios experimentales, estudios de seguimiento, así como estudios de familias, de adopciones y de gemelos, que ayuden a desvelar la compleja relación entre los antecedentes familiares de alcoholismo y la mayor vulnerabilidad al abuso o dependencia de cocaína u otras sustancias psicoactivas, para la identificación de las poblaciones de riesgo que puedan desarrollar un trastorno de abuso o dependencia de sustancias psicoactivas. Por otro lado, también es necesario establecer hasta que punto los mecanismos asociados a los factores genéticos son específicos para las diferentes sustancias, o bien condicionan un riesgo genético común para el desarrollo de

un trastorno adictivo. De hecho, es imprescindible entender mejor los mecanismos por los que se manifiesta la influencia genética al abuso o dependencia de alcohol o de otras sustancias psicoactivas ya que esto, a su vez, puede ayudar al desarrollo de tratamientos más efectivos. Así mismo, en lo referente a la prevención, estudios como el presente pueden ayudar a desarrollar campañas preventivas más individualizadas, y al mismo tiempo más eficaces, para las distintas poblaciones de riesgo, con lo que una vez identificados aquellos individuos con un riesgo elevado de desarrollar un trastorno adictivo, se puede plantear la implementación de aquellas medidas educativas, de reducción de riesgos, o incluso farmacológicas, que vayan a ser de mayor eficacia y utilidad para el individuo en cuestión.

VI.

CONCLUSIONES

- ❖ Los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo presentaron una mayor respuesta subjetiva a los efectos euforizantes de la cocaína. Esto podría conllevar un aumento de la vulnerabilidad a los efectos reforzantes de esta sustancia psicoactiva y ayudaría a entender la mayor prevalencia de su abuso en esta población.

- ❖ Los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo presentaron unas concentraciones plasmáticas de cocaína superiores, lo que podría explicar, en cierta medida, las diferencias en las respuestas subjetivas.

- ❖ Los sujetos con antecedentes familiares de alcoholismo presentaron unas bajas respuestas fisiológicas a nivel cardiovascular, que orientarían a una mayor tolerancia a ciertos efectos adversos de la cocaína. Dicho hallazgo, junto a la mayor respuesta subjetiva, indicaría más riesgo al abuso de esta sustancia psicoestimulante en estos individuos.

- ❖ La ausencia de diferencias en las amplitudes basales de la onda P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos, entre los dos grupos, no permite descartar esta prueba como marcador de vulnerabilidad al abuso o dependencia de la cocaína.

- ❖ Los sujetos sin antecedentes familiares de alcoholismo mostraron una mayor amplitud en el componente P₃₀₀ de los potenciales evocados relativos junto con una menor respuesta subjetiva; que podrían relacionarse con su menor susceptibilidad al abuso de la cocaína.

VII .

REFERENCIAS

- Adinoff B, O'Neill K, Ballenger JC. Alcohol withdrawal and limbic kindling. *Am J Addictions* 1995; 4:5-17.
- Agarwal DP. Molecular genetic aspects of alcohol metabolism and alcoholism. *Pharmacopsychiatr* 1997; 79-84.
- Alper KR, Chabot RJ, Kim AH, Prichep LS, John ER. Quantitative EEG correlates of crack cocaine dependence. *Psychiat Res Neuroimaging* 1990; 35:95-105.
- Alper KR, Prichep LS, Kowalik S, Rosenthal MS, John ER. Persistent QEEG abnormality in crack cocaine users at 6 months of drug abstinence. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:1-9.
- Alvárez FJ, Queipo DM, Del Río DM, García MC. Patterns of drug use by young people in the rural community of Spain. *Br J Addict* 1989; 84:647-652.
- Amass L, Lukas E, Weiss RD, Mendelson JH. Evaluation of cognitive skills in ethanol- and cocaine- dependent patients during detoxification using P300 evoked response potentials (ERPs). *NIDA Res Monogr* 1990; 95:353-354.
- American Electroencephalographic Society. Report of the committee on infectious diseases. *J Clin Neurophysiol* 1986; 3:38-42.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition (DSM-III). American Psychiatric Association. Washington, DC. 1978.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition Revised (DSM-III-R). American Psychiatric Association. Washington, DC. 1987.
- Azar MR, Acar N, Erwin VG, et al. Distribution and clearance of cocaine in brain is influenced by genetics. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59:637-640.
- Barrio G, de la Fuente L y Camí J. El consumo de drogas en España y su posición en el contexto europeo. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:344-355.
- Barrio Anta G, Orta JV, Bravo Portela MJ, de la Fuente de Hoz L. The epidemiology of cocaine use in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1993; 34:45-57.
- Barrio Anta G, López Gigosos R, de la Fuente de Hoz L, Rodríguez Artalejo F. Patrones de uso de cocaína en un grupo de consumidores de esta droga sin consumo de heroína captados fuera de los servicios asistenciales. *Med Clin Barc* 1997; 109:364-369.
- Bauer LO. Photic driving of EEG alpha activity in recovering cocaine-dependent and alcohol-dependent patients. *Am J Addictions* 1994; 3:49-57.
- Bauer LO, Kranzler HR. Electroencephalographic activity and mood in cocaine-dependent outpatients: Effects of cocaine cue exposure. *Biol Psychiatry* 1994; 36:189-197.
- Bauer LO, O'Connor S, Hesselbrock VM. Frontal P300 decrements in antisocial personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18:1300-1305.
- Bauer LO, Hesselbrock VM. Subtypes of family history and conduct disorder: Effects on P300 during the stroop test. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:51-62.

- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
- Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 1984; 225:1493-1496.
- Begleiter H, Porjesz B, Reich T, et al. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials: P3 voltage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108:244-250.
- Begleiter H, Porjesz B. What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1125-1135.
- Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72:3-12.
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr* 1929; 87:527-570.
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Dritte Mitteilung. *Arch Psychiatr* 1931; 94:16-60.
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. XIII. Mitteilung. *Arch Psychiatr* 1937; 94:577-584.
- Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, et al. Familial transmission of substance dependence: Alcohol, marijuana, cocaine and habitual smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:982-998.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, et al. Allelic association of human dopamine D₂ receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990; 263:2050-2054.
- Bolinches Claramonte F, Cervera Martínez G, Valderrama Zurián JC, Martínez Raga J, Rojo Moreno L, Domínguez Carabantes A. Características clínicas de una subpoblación de adictos a opiáceos: Los heroínómanos dependientes de cocaína. *Adicciones* 1994; 6:171-178.
- Brain PF, Coward GA. A review of the history, actions, and legitimate uses of cocaine. *J Subst Abuse* 1989; 1:431-451.
- Branchey MH, Buydens-Branchey L, Horvath TB. Event-related potentials in substance-abusing individuals after long-term abstinence. *Am J Addictions* 1993; 2:141-148.
- Brenner R, Ulrich R, Spiker D, et al. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 64:483-492.
- Brickner ME, Willard JE, Eichhorn EJ, Black J, Grayburn PA. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation* 1991; 84:1130-1135.
- Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: Consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990; 88:325-331.

- Bromm B, Meier W, Scharein E. Pre-stimulus/post-stimulus relations in EEG spectra and their modulations by an opioid and an antidepressant. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 73:188-197.
- Brown SA, Creamer VA, Stetson BA. Adolescent alcohol expectancies in relation to personal and parental drinking patterns. *J Abnormal Psychology*; 1987; 96:117-121.
- Byck R. Cocaine papers: Sigmund Freud. New York, Stonehill Publishing, 1974.
- Cadore RJ, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:42-52.
- Camí J, Rodríguez ME. Cocaína: la epidemia que viene. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:71-76.
- Carlin AS, Post RD. Patterns of drug use among marijuana smokers. *JAMA* 1971; 218:867-868.
- Carroll ME, Lac ST, Asencio M, Kragh R. Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35:237-244.
- Caudill BD, Hoffman JA, Hubbard RL, Flynn PM, Luckey JW. Parental history of substance abuse as a risk factor in predicting crack smokers' substance use, illegal activities, and psychiatric status. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1994; 20:341-354.
- Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor S, Dirkes K, Burns KA. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy. Perinatal outcome. *JAMA* 1989; 261:1741-1744.
- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:861-867.
- Cohen HL, Porjesz B, Begleiter H. Ethanol-induced alterations in electroencephalographic activity in adult males. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8:365-370.
- Cohen HL, Wang W, Porjesz B, Begleiter H. Auditory P300 in young alcoholics: Regional response characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:469-475.
- Coles CD. Prenatal alcohol exposure and human development. In: Miller M ed. *Development of the Central Nervous System: Effects of alcohol and opiates*. New York, NY: Wiley-Liss; 1992;9-36.
- College on Problems of Drug Dependence. Human subject issues in drug research. *Drug Alcohol Depend* 1995; 37:167-175.
- Cone EJ, Hills Grove M, Darwin WD. Simultaneous measurements of cocaine, cocaethylene, their metabolites and "crack" pyrolysis products by gas chromatography-mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 1994; 40:1299-1305.
- Cornish JW, O'Brien CP. Crack cocaine abuse: An epidemic with many public health consequences. *Annu Rev Public Health* 1996; 17:259-273.
- Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315:1495-1500.

- Dackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: The dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9:469-477.
- Dackis CA, Gold MS, Sweeney DR. The physiology of cocaine craving and "crashing". *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:298-299.
- Darke S. Injecting drug users and the Human Immunodeficiency Virus: what do we know? *Drug Alcohol Rev* 1992; 11:153-161.
- Deneau GA, Yanagita T, Seevers MH. Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacologia* 1969; 16:30-48.
- Dettling M, Heinz A, Dufeu P, Rommelspacher H, Gräf K-J, Schmidt LG. Dopaminergic responsivity in alcoholism: Trait, state, or residual marker? *Am J Psychiatry* 1995; 152:1317-1321.
- Devenyi P. Cocaine complications and pseudocholinesterase. *Ann Intern Med* 1989; 167-168.
- Devor EJ, Cloninger CR. Genetics of alcoholism. *Annu Rev Genet* 1989; 23:19-36.
- DHHS National Household Survey on Drug Abuse, 1988 Cross-Sectional Data. Department of Health and Human Services, 1989 (July).
- Dhuna A, Pascual-Leone A, Langerdorf F, Anderson DC. Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology* 1991; 12:621-626.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 85:970-977.
- Di Chiara G. The role of dopamine on drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38:95-137.
- Dinwiddie SH, Reich T. Genetic and family studies in psychiatric illness and alcohol and drug dependence. *J Addict Dis* 1993; 12:17-27.
- Di Sclafani V, Truran DL, Bloomer C, Tolou-Shams M, Clark HW, Norman D, Hannauer D, Fein G. Abstinent chronic crack-cocaine and crack-cocaine/alcohol abusers evidence normal hippocampal volumes on MRI despite persistent cognitive impairments. *Addict Biol* 1998; 49: 3:261-270.
- Domingo-Salvany A, Hartnoll RL, Antó JM. Opiate and cocaine consumers attending Barcelona emergency rooms: a one year survey (1989). *Addiction* 1993; 88:1247-1256.
- Donchin E, Coles GH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sciences* 1988; 11:357-374.
- Downey KK, Kilbey MM. Relationship between nicotine and alcohol expectancies and substance dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 1995 3:174-182.
- Duffy FH, Bartels PH, Burchfield JL. Significance probability mapping: An aid in the topographic analysis of brain electrical activity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1981; 51:455-462.

- Duffy FH. Topographic display of evoked potentials: Clinical applications of Brain Electrical Activity Mapping (BEAM). *Ann NY Acad Sci* 1982; 388:183-196.
- Duncan-Johnson C, Donchin E. On quantifying surprise: The variation of the event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology* 1977; 14:456-467.
- Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, et al. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:505-512.
- Edwards DJ, Bowles SK. Protein binding of cocaine in human serum. *Pharm Res* 1988; 5:440-442.
- Ehlers CL, Wall TL, Schuckit MA. EEG spectral characteristics following ethanol administration in young men. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 73:179-187.
- Ehlers CL, Schuckit MA. Evaluation of EEG alpha activity in sons of alcoholics. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4:199-205.
- Ehlers CL, Havstad JW, Schuckit MA. EEG dimension in sons of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:992-998.
- Eidelberg E, Lesse H, Gault FP. An experimental model of temporal lobe epilepsy: studies of the convulsant properties of cocaine. In: *Glasses GH (ed.). EEG and behavior*. Basic Books, New York 1963; pp.171-283.
- Elmasian R, Neville H, Woods D, Schuckit M, Bloom F. event-related potentials are different in individuals at high and low risk for developing alcoholism. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79:7900-7903.
- Farré M, de la Torre R, Llorente M, et al. Alcohol and cocaine interactions in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266:1364-1373.
- Faux SF, McCarley RW. Analysis of scalp voltage asymmetries using Hotelling's T^2 methodology. *Brain Topography* 1990; 2:237-245.
- Fischman MW. Behavioral pharmacology of cocaine. *J Clin Psychiatry*, 1988; 49 Suppl:7-10.
- Fischman MW, Foltin RW, Nestadt G, Pearson GD. Effects of desipramine maintenance on cocaine self-administration by humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253:760-770.
- Foltin RW, Fischman MW. Ethanol and cocaine interactions in humans: cardiovascular consequences. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31:877-883.
- Foltin RW, Fischman MW. Smoked and intravenous cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257:247-261.
- Foltin RW, Fischman MW, Pippen PA, Kelly TH. Behavioral effects of cocaine alone and in combination with ethanol or marijuana in humans. *Drug Alcohol Depend* 1993; 32:93-106.
- Foltin RW, Fischman MW, Levin FR. Cardiovascular effects of cocaine in humans: laboratory studies. *Drug Alcohol Depend* 1995; 37:193-210.

- Fowler JS, Volkow ND. PET imaging studies in drug abuse. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:163-174.
- Gawin FH, Ellinwood EH Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med* 1988; 318:1173-1182.
- Gawin FH. Cocaine addiction: Psychology and neurophysiology. *Science* 1991; 251:1580-1586.
- Generalitat de Catalunya. Enquesta sobre consum i actituds respecte el tabac, l'alcohol i altres drogues a Catalunya 1990, Informe 2nd trimestre 1991. Organ Tecnic de Drogodependències, Departament de Sanitat y Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, Barcelona, 1991.
- Gollub RL, Breiter HC, Kantor H, et al. Cocaine decreases cortical cerebral blood flow but does not obscure regional activation in functional magnetic resonance imaging in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:724-734.
- Goodwin DW. Alcoholism and genetics. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:171-174.
- Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug Alcohol Depend* 1995; 37:111-129.
- Graham III, JH, Maher JR, Robinson SE. The effect of cocaine and other local anesthetics on central dopaminergic neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:707-717.
- Grinspoon L, Bakalar JB. Drug dependence: Non-narcotic agents. In: Friedman AM, Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry* (3rd ed.). Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1980.
- Grinspoon L, Bakalar JB. Coca and cocaine as medicines: An historical review. *J Ethnopharmacol* 1981; 3:149-159.
- Haertzen CA. Subjective drug effects: A factorial representation of subjective drug effects on the Addiction Research Center Inventory. *J Nerv Ment Dis* 1965; 140:280-289.
- Haertzen CA. Development of scales based on patterns of drug effects, using the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Psychol Rep* 1966; 18:163-194.
- Halikas JA, Kuhn KL. A possible neuropsychological basis of cocaine craving. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 2:79-83.
- Harris RJ. *A primer of multivariate statistics*, 2nd Edition, Orlando: Academic Press, 1985.
- Hartnoll R. La heroína y la cocaína: aspectos de la política de salud pública en la década de los 90. *Quad CAPS* 1992; 17:34-62.
- Hawks R. Cocaine: The material. *NIDA Res Monogr Series* 1977; 13:47-61.
- Herning RI, Jones RT, Hooker WD, Mendelson J, Blackwell L. Cocaine increases EEG beta: a replication and extension of Hans Berger's historic experiments. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985a; 60:470-477.

- Herning RI, Jones RT, Hooker WD, Tulunay FC. Information processing components of the auditory event related potential are reduced by cocaine. *Psychopharmacologia* 1985b; 87:178-185.
- Herning RI, Hooker WD, Jones RT. Cocaine effects on electroencephalographic cognitive event-related potentials and performance. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 66:34-42.
- Herning RI, Glover BJ, Koepl B, Phillips RL, London ED. Cocaine-induced increases in EEG alpha and beta activity: Evidence for reduced cortical processing. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11:1-9.
- Herning RI, King DE, Better W, Cadet JL. Cocaine dependence. A clinical syndrome requiring neuroprotection. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 825:323-327.
- Hesselbrock VM, Hesselbrock MN, Stabenau JR. Alcoholism in men patients subtyped by family history and antisocial personality. *J Stud Alcohol* 1985; 46:59-64.
- Higgins ST, Bickel WK, Hughes JR, Lynn M, Capeless MA, Fenwick JW. Effects of cocaine on human learning, performance and physiology. *Psychopharmacology* 1990; 102:451-458.
- Hill SY, Steinhauer SR, Park J, Zubin J. Event-related potential characteristics in children of alcoholics from high density families. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14:6-16.
- Hill SY, Steinhauer SR. Postural sway in children from pedigrees exhibiting a high density of alcoholism. *Biol Psychiatry* 1993; 33:313-325.
- Hoffman RS, Henry, GC, Howland MA, Weisman RS, Weil L, Goldfrank LR. Association between life-threatening cocaine toxicity and plasma cholinesterase activity. *Ann Emerg Med* 1992; 21:247-253.
- Hoffman JA, Caudill BD, Koman JJ, Luckey JW, Flynn PM, Mayo DW. Psychosocial treatments for cocaine abuse. 12-month treatment outcomes. *J Subst Abuse Treat* 1996; 13:3-11.
- Hollander JE, Hoffman JA, Burstein JL, Shih RD, Thode HC. Cocaine-associated myocardial infarction: mortality and complications. *Arch Intern Med* 1995; 155:1081-1086.
- Inaba T, Stewart DJ, Kalow W. Metabolism of cocaine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23:547-552.
- Inaba T. Cocaine: Pharmacokinetics and biotransformation in man. *Can J Physiol Pharmacol Ther* 1989; 67:1154-1157.
- Jaffe AJ, Kilbey M. The Cocaine Expectancy Questionnaire: Construction and predictive validity. *Psychol Assessment* 1994; 6:18-26
- Jatlow P, Barash PG, Van Dyke C, Radding J, Byck R. Cocaine and succinylcholine sensitivity: A new caution. *Anesth Analg* 1979; 58:235-238.
- Jatlow PI. Drug of abuse profile. Cocaine. *Clin Chem* 1987; 33(Suppl):66B-71B.

- Javaid JI, Fischman MW, Dekirmenjian H, Davis JM. Cocaine plasma concentrations: Relation to physiological and subjective effects in humans. *Science* 1978; 202:227-228.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1958; 10:371-375.
- Johanson C-E, Fischman MW. The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacol Rev* 1989; 41:3-52.
- John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neurometrics: Computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988; 239:162-169.
- Johnson EO, van den Bree MBM, Gupman AE, Pickens RW. Extension of a typology of alcohol dependence based on relative genetic and environmental loading. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1421-1429.
- Johnson R Jr. Auditory and visual P300s in temporal lobectomy patients: Evidence for modality-dependent generators. *Psychophysiology* 1989; 26:633-650.
- Johnson R. On neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology* 30:90-97, 1993.
- Johnson RC, Nagoshi CT, Danko GP, Honbo KA, Chau LL. Familial transmission of alcohol use norms and expectancies and reported alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14:216-220.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. National Survey Results on Drug Use from the Monitoring the Future Study, 1975-1993. Vol II. College Students and Young Adults. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 94-3810. Washington, DC: 199.
- Kaplan RF, Hesselbrock VM, O'Connor S, Depalma N. Behavioral and EEG responses to alcohol in nonalcoholic men with a family history of alcoholism. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12:873-885.
- Kalow W, Genest K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35:339-346.
- Karch SB. The history of cocaine toxicity. *Human Pat* 1989; 20:1037-1039.
- Karniski W, Blair RC. Topographical and temporal stability of the P300. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 72:373-383.
- Katbamma B, Metz A, Adelman CL, Thodi C. Auditory-evoked responses in chronic alcohol and drug abusers. *Biol Psychiatry* 1993; 33:750-752.
- Katsanis J, Iacono WG, McGue MK, Carlson SR. P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology* 1997; 34:47-58.
- Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, et al. Cocaine-induced vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA* 1998; 278:376-380.

- Kendler KS, Walters EE, Neale MC, et al. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:374-383.
- Kleber HD. Cocaine abuse: Historical, epidemiological, and psychological perspectives. *J Clin Psychiatry* 1988 (Suppl); 49:3-6.
- Kloss MW, Rosen GM, Rauckman EJ. N-demethylation of cocaine to norcocaine: Evidence for participation by cytochrome P-450 and FAD-containing monooxygenase. *Mol Pharmacol* 1983; 23:482-485.
- Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:177-184.
- Koob GF, Weiss F. Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence. *Recent Dev Alcohol* 1992; 10:201-233.
- Kosten TR. Neurobiology of abused drugs. Opioids and stimulants. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:217-227.
- Kozel NJ, Adams EH. Epidemiology of drug abuse: An overview. *Science* 1986; 34:970-974.
- Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, Hernandez-Avila CA, Kaufman D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the μ opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:1359-1362.
- Kremer JMH, Wilting J, Janssen LHM. Drug binding to alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacol Rev* 1988; 40:1-47.
- Lamas X, Farré M, Llorente M, Camí J. Spanish version of the short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug Alcohol Depend* 1994; 35:203-209.
- Lesse H, Collins JP. Effect of cocaine on the propagation of limbic seizure activity. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11:689-694.
- Lesse H. Prolonged effects of cocaine on hippocampal activity. *Commun Psychopharmacol* 1980; 4:247-254.
- Lewin L. *Phantastica*. Berlin: Georg Stilke Verlag, 1924.
- Lex BW, Lukas SE, Greenwald NE, Mendelson JH. Alcohol-induced changes in body sway in women at risk for alcoholism: A pilot study. *J Stud Alcohol* 1988; 49:346-356.
- Lindsley DB. Psychological phenomena and the electroencephalogram. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1952; 4:443-456.
- Little KY, McLaughlin DP, Zhang L, et al. Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. *Am J Psychiatry* 1998; 155:207-213.
- London ED, Morgan MJ. Positron emission tomography studies on the acute effects of psychoactive drugs on brain metabolism and mood. In: London ED, ed. *Imaging drug action in the brain*, CRC Press, Boca Raton, 1993; pp.265-280.

- Lucchi L, Lupini M, Govoni S, Covelli V, Spano PF, Trabucchi M. Ethanol and dopaminergic systems. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 18 (Suppl 1):379-382.
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt RA, Jones B. Marihuana-induced changes in EEG and P300 evoked responses in male volunteers. *Pharmacologist* 1985; 27:235.
- Lukas SE, Mendelson JH, Amass L, Smith R. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) levels during marihuana-induced EEG and behavioral effects in human subjects. *Pharmacologist* 1986a; 28:191.
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt RA, Jones B. EEG alpha activity increases during transient episodes of ethanol-induced euphoria. *Pharmacol Biochem Behav* 1986b; 25:889-895.
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt RA, Jones B. EEG, physiologic and behavioral effects of ethanol administration. *NIDA Res Monogr Ser* 1986c; 67:209-214.
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt RA, Jones B. Instrumental analysis of ethanol-induced intoxication in human males. *Psychopharmacology* 1986d; 89:8-13.
- Lukas SE, Weiss RD, Mendelson JH. Changes in P300 evoked response potentials (ERPs) in cocaine-dependent patients during detoxification. *The Pharmacologist* 1987a; 29:158.
- Lukas SE, Woods BT, Mendelson JH. Brain electrical activity mapping (BEAM™) during ethanol-induced intoxication in human females. *Fed. Proc.* 1987b; 46:538.
- Lukas SE, Mendelson JH. Electroencephalographic activity and plasma ACTH during ethanol-induced euphoria. *Biol Psychiat* 1988; 23:141-148.
- Lukas SE, Mendelson JH, Woods BT, Mello NK, Teoh SK. Topographic distribution of EEG alpha activity during ethanol-induced intoxication in women. *J Stud Alcohol* 1989; 50:176-185.
- Lukas SE, Mendelson JH, Kouri EM, Bolduc M, Amass L. Ethanol-induced alterations in EEG alpha activity and apparent source of the auditory P300 evoked response potential. *Alcohol* 1990; 7:471-477.
- Lukas SE. Brain electrical activity as a tool for studying drugs of abuse. In: NK Mello, ed. *Advances in Substance Abuse: Behavioral and Biological Research, Vol 4*. London: Jessica Kingsley Ltd, 1991a; pp.1-88.
- Lukas SE. Topographic brain mapping during cocaine-induced intoxication and self-administration. *Proceedings of the 5th World Congress of Biological Psychiatry*. Amsterdam: Elsevier, 1991b; pp.25-29.
- Lukas SE, Mendelson JH, Amass L, Benedikt RA, Henry JN, Kouri EM. Electrophysiological correlates of ethanol reinforcement. In: RE Meyer GF, Koob MJ, Lewis, SM Paul, eds. *Neuropharmacology of Ethanol: New Approaches*. Cambridge, MA: Birkhauser Boston, 1991; pp.202-231.
- Lukas SE. Advanced electrophysiological imaging techniques for studying drug effects. In: London ED, ed. *Imaging drug action in the brain*, CRC Press, Boca Raton, 1993; pp.389-404.

- Lukas SE, Sholar M, Kouri E, Fukuzako H, Mendelson JH. Marijuana smoking increases plasma cocaine levels and subjective reports of euphoria in male volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48:715-721.
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt R. Electroencephalographic correlates of marijuana-induced euphoria. *Drug Alcohol Depend* 1995; 37:131-140.
- Lukas SE, Sholar M, Lundahl L, et al. Sex differences in plasma cocaine levels and subjective effects after acute cocaine administration. *Psychopharmacology* 1996; 125:346-354.
- Lundahl LH, Davis TM, Adesso VJ, Lukas SE. Alcohol expectancies: effects of gender, age, and family history of alcoholism. *Addict Behav* 1997; 22:115-125.
- Maier HW. *Der Kokainismus*. Leipzig: Georg Thieme Verlag, 1926.
- Mann LM, Chassin L, Sher KJ. Alcohol expectancies and the risk for alcoholism. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55:411-417.
- Mann RE, Sobell LC, Sobell MB, Pavan D. Reliability of a family tree questionnaire for assessing family history of alcohol problems. *Drug Alcohol Depend* 1985; 15:61-67.
- Mannelli P, Janiri L, Tempesta E, Jones RT. Prediction in drug abuse: Cocaine interactions with alcohol and buprenorphine. *Br J Psychiatry* 1993; 163(Suppl 21):39-45.
- Marlatt GA. Cognitive factors in the relapse process. In: Marlatt GA, ed. *Relapse prevention*. New York: Guilford Press, 1985; pp.128-200.
- Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, Jasinski DR. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, metamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:245-258.
- Matejcek M. Vigilance and the EEG: Psychological, physiological and pharmacological aspects. In: W.M. Hermann, ed. *EEG in drug research*, Stuttgart: Gustav Fischer, 1982; pp.405-508.
- Matousek M, Petersen I. A method for assessing alertness fluctuations from EEG spectra. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983; 55:108-113.
- Matsuzaki U. Alteration in pattern of EEG activities and convulsant effects of cocaine following chronic administration in the rhesus monkeys. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978; 45:1-15.
- McCaul ME, Turkkan JS, Svikis DS, Bigelow GE, Cromwell CC. Alcohol and drug use by college males as a function of family alcoholism history. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14:467-471.
- Mendelson JH, Mello NK. Management of cocaine abuse and dependence. *N Engl J Med* 1996; 334:965-972.
- Merikangas KR. The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol Med* 1990; 20:11-22.
- Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:973-979.

- Miller BL, Mena I, Giombetti R, Villanueva-Meyer J, Djenderedjian AH. Neuropsychiatric effects of cocaine: SPECT measurements. *J Addict Dis* 1992; 11:47-58.
- Miller NS, Gold MS, Belkin BM, Klahr AL. The diagnosis of alcohol and cannabis dependence in cocaine dependents and alcohol dependence in their families. *Br J Addict* 1989a; 84:1491-1498.
- Miller NS, Gold MS, Belkin BM, Klahr AL. Family history and diagnosis of alcohol dependence in cocaine dependence. *Psychiatry Res* 1989b; 29:113-121.
- Musto DF. Opium, cocaine and marijuana in American history. *Sci Am* 1991; 265:40-47.
- Nardone J, Krakow M. Drug use trends in Greater Boston and Massachusetts, Health and Addictions Research, Inc; 1993.
- National Institute on Drug Abuse. National Household Survey on Drug Abuse: Population estimates 1990. U.S. Department of Health and Human Services. DHHS publication no. (ADM)91-1732. Washington, DC: 1991.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278:58-63.
- Neville HJ, Schmidt AL. Event-related brain potentials in subjects at risk for alcoholism. In: Chang NC, Chang HM (Eds). Early identification of alcohol abuse. NIAAA Research Monograph Nr 7, DHSS Publication Nr (ADM) 85-1258. Washington: Government Printing Office, 1985, pp.228-239.
- Noble EP. The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 1998; 16:33-45.
- Norusis MJ/SPSS Inc (eds). SPSS for Windows. Release 6.0. Chicago, 1993.
- O'Brien RG, Kaiser MK. MANOVA method for analyzing repeated measures designs: An extensive primer. *Psychol Bull* 1985; 97:316-333.
- O'Connor S, Morzorati S, Christian JC, Li T-K. Heritable features of the auditory oddball event-related potential: peaks, latencies, morphology and topography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 92:115-125.
- O'Donnell BF, Faux SF, McCarley RW, et al. Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:544-549.
- O'Malley SS, Maisto SA. Effects of family drinking history and expectations on responses to alcohol in men. *J Stud Alcohol* 1985; 46:289-297.
- Otto E. The effect of instructions influencing the level of alertness on the EEG activity. In: I Nedecky, ed. Mechanisms of Orienting Reactions in Man. Bratislava: Slovak Acad Sci Publ House, 1967; pp.351-365.
- Paly D, Jatlow P, Van Dyke C, Jeri FR, Byck R. Plasma cocaine concentration during cocaine paste smoking. *Life Sci* 1982; 30:731-738.
- Parker RB, Williams CL, Laizure SC, Lima JJ. Factors affecting serum protein binding of cocaine in humans. *J Pharm Exp Ther* 1995; 275:605-610.

- Pascual-Leone A, Dhuna AK. Electroencephalogram in chronic cocaine addicts. *Ann Neurology* 1990; 28:250.
- Pascual-Leone A, Dhuna AK, Langerdorf F. Suggestion of kindling with habitual cocaine abuse. *Epilepsia* 1990a; 31:662.
- Pascual-Leone A, Dhuna AK, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: A planimetric CT study. *Neurology* 1991a; 41:34-38.
- Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Longterm neurological complications of chronic, habitual cocaine abuse. *Neurotoxicology* 1991b; 12: 393-400.
- Pearlson GD, Jeffrey PJ, Harris GJ, Ross CA, Fischman MW, Camargo EE. Correlation of acute cocaine-induced changes in local cerebral blood flow with subjective effects. *Am J Psychiatry* 1993; 150:495-497.
- Petersen RC. History of cocaine. *NIDA Res Monogr* 1977; 13:17-34.
- Pfefferbaum A, Horvath TB, Roth WT, Kopell BS. Event-related potential changes in chronic alcoholics. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1979; 47:637-647.
- Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 59:104-124.
- Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Mathalon D. Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15:839-850.
- Phillips RL, Herning R, London ED. Morphine effects on the spontaneous Electroencephalogram in polydrug abusers: Correlations with subjective self-reports. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:171-181.
- Pickering H, Stimson GV. Prevalence and demographic factors of stimulant use. *Addiction* 1994; 89:1385-1389.
- Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JD. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997; 390:401-404.
- Plowman T. Amazonian Coca. *J Ethnopharmacol* 1981; 3:195-225.
- Polich J. Attention, probability, and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 1986; 63:251-259.
- Polich J. Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 68:311-320.
- Polich J, Bloom FE. Event-related brain potentials in individuals at high and low risk for developing alcoholism. Failure to replicate. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12:368-373.
- Polich J, Pollock VE, Bloom FE. Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychol Bull* 1994; 115: 55-73.
- Pollock VE, Volavka J, Goodwin DW, et al. The EEG after alcohol administration in men at risk for alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:857-861.

- Pollock VE, Teasdale TW, Gabrielli WF, Knop J. Subjective and objective measures of response to alcohol among young men at risk for alcoholism. *J Stud Alcohol* 1986; 47:297-304.
- Pollock VE, Schneider L. Quantitative, waking EEG research on depression. *Biol Psychiatry* 1990; 27:757-780.
- Pollock VE. Meta-analysis of subjective sensitivity to alcohol in sons of alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1534-1538.
- Porjesz B, Begleiter H. Human evoked brain potentials and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1981; 5:304-317.
- Porjesz B, Begleiter H, Bihari B, et al. Event-related brain potentials to high incentive stimuli in abstinent alcoholics. *Alcohol* 1987; 4:283-287.
- Porjesz B, Begleiter H, Reich T, et al. Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism: Preliminary results from the COGA project. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:1317-1323.
- Post RM, Kopanda RT. Cocaine, "kindling", and psychosis. *Am J Psychiatry* 1976; 133:627-634.
- Post RM, Weiss SRB, Pert A. Cocaine induced behavioral sensitization and kindling: Implications for the emergence of psychopathology and seizures. In: Kalivas PW, Nemeroff CB, eds. *Mesocorticolimbic dopamine system*. New York: New York Academy of Science, 1988; pp.292-308.
- Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry* 1999; 156:34-40.
- Prichep LS, Alper KR, Kowalik S, Merkin H, Tom M, John ER, Rosenthal MS. Quantitative electroencephalographic characteristics of crack cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 1996; 40:986-993.
- Reed TE, Kalant H. Bias in calculated rate of alcohol metabolism due to variation in relative amounts of adipose tissue. *J Stud Alcohol* 1977; 38:1773-1776.
- Rodriguez Holguin S, Porjesz B, Chorlian DB, Polich J, Begleiter H. Visual P3a in male alcoholics and controls. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:582-591.
- Regier DA, Framer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264:2511-2518.
- Rice JP, Reich T, Bucholz KK, et al. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:1018-1023.
- Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987; 237:1219-1224.
- Roberts SM, Harbison RD, Jamees RC. Human microsomal N-oxidative metabolism of cocaine. *Drug Metab Disp* 1991; 19:1046-1051.

- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18:247-291.
- Roemer RA, Cornwell A, Dewart D, Jackson P, Ercegovac DV. Quantitative electroencephalographic analyses in cocaine-preferring polysubstance abusers during abstinence. *Psychiatry Res* 1995; 58:247-257.
- Rosenblum A, Magura S, Foote J, et al. Treatment intensity and reduction in drug use for cocaine-dependent methadone patients. A dose-response relationship. *J Psychoactive Drugs* 1995; 27:151-159.
- Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissman MM, et al. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:33-42.
- Rowland M. Plasma protein binding and therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitoring* 1980; 2:29-37.
- Sánchez-Ramos JR. Psychostimulants. In: Brust JCM, ed. *Neurologic Clinics of North America. Neurological complications of alcohol and drug abuse*. New York: McGraw-Hill, 1991; pp.601-622.
- Schafer J, Brown SA. Marijuana and cocaine effect expectancies and drug use patterns. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59:558-565.
- Schafer J, Fals-Stewart W. Effect expectancies for cocaine intoxication: initial vs. descendent phases. *Addictive Behav* 1993; 18:171-177.
- Schindler CW, Goldberg SR. Cardiovascular effects of cocaine: underlying mechanisms. *Drug Alcohol Depend* 1995; 37:181-182.
- Schuckit MA. Ethanol-induced changes in body sway in men at high alcoholism risk. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:375-379.
- Schuckit MA. Biological vulnerability to alcoholism. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55:301-309.
- Schuckit MA, Irwin M. Diagnosis of alcoholism. *Med Clin North Am* 1988; 72:1133-1153.
- Schuckit MA, Duthie LA, Mahler HIM, Irwin M, Monteiro MG. Subjective feelings and changes in body sway following diazepam in sons of alcoholics and control subjects. *J Stud Alcohol* 1991; 52:601-608.
- Schuckit MA. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *Am J Psychiatry* 1994a; 151:184-189.
- Schuckit MA. A clinical model of genetic influences in alcohol dependence. *J Stud Alcohol* 1994b; 55:5-17.
- Schuckit MA, Smith TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:202-210.
- Schuckit MA, Smith TL. Assessing the risk of alcoholism among sons of alcoholics. *J Stud Alcohol* 1997; 58:141-145.

- Servicio Central de Estupefacientes (SCE). Estadística anual de actuaciones contra el tráfico ilícito de drogas. Año 1991, Dirección General de la Policía, Madrid, 1991.
- Sharma A, Malhotra S, Raghunathan M, Malhotra A. A study of event-related potential - P3 characteristics in children of alcoholics. *Addict Biol* 1997; 2:4431-438.
- Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. Behavioral and learning difficulties in children with normal intelligence born to alcoholic mothers. *J Pediatr* 1980; 95:978-982.
- Simson R, Vaughan HG, Ritter W. The scalp topography of potentials in auditory and visual "Go/No go" tasks. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977; 43:864-875.
- Snyder E, Hillyard SA, Galambos R. Similarities and differences among the P3 waves to detected signals in three modalities. *Psychophysiology* 1980; 17:112-122.
- Sofuoglu M, Nelson D, Dudish-Poulsen S, Lexau B, Pentel PR, Hatsukami DK. Predictors of cardiovascular response to smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend* 2000; 57:239-245.
- Souza VBN, Muir WJ, Walker MT, et al. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 37:300-310.
- Squires KC, Donchin E, Herning RI, McCarthy G. On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related-potential components. *Electroenceph Clin Neurophys* 1977; 42:1-14.
- Steinhauer SR, Hill SY, Zubin J. Event-related potentials in alcoholics and their first-degree relatives. *Alcohol* 1987; 4:307-314.
- Steinhauer SR, Hill SY. Auditory event-related potentials in children at high risk for alcoholism. *J Stud Alcohol* 1993; 54:408-421.
- Stewart DJ, Inaba T, Lucassen M, Kalow W. Cocaine metabolism: Cocaine and norcocaine hydrolysis by liver and serum esterases. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25:464-468.
- Stoltenberg SF, Mudd SA, Blow FC, Hill EM. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy. *Addiction* 1998; 93:1511-1520.
- Strang J, Johns A, Caan W. Cocaine in the UK - 1991. *Br J Psychiatry* 1993; 162:1-13.
- Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, et al. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1993; 5:419-427.
- Struve FA, Straumanis JJ, Patrick G, Price L. Topographic mapping of quantitative EEG variables in chronic heavy marijuana users: empirical findings with psychiatric patients. *Clin Electroencephalogr* 1989; 20:6-23.
- Struve FA, Straumanis JJ, Patrick G. Persistent Topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: A replication study and initial discriminant function analysis. *Clin Electroencephalogr* 1994; 25:63-75.

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). National Household Survey on Drug Abuse: Population estimates 1993. U.S. Department of Health and Human Services. DHHS Publication No. (SMA) 94-3017. Rockville, Maryland: 1994.
- Tanda G, Pontieri FE, DiChiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ_1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276:1048-2050.
- Tatsuoka MM. *Multivariate Analysis: Techniques for Educational and Psychological Research*. New York: John Wiley & Sons, 1971.
- Tiffany ST. The role of cognitive factors in reactivity to drug cues. In: Drummond DC, Tiffany ST, Glautier S, Remington B, eds. *Addictive Behaviour: Cue Exposure Theory and Practice*. Chichester: John Wiley, 1995; pp.137-165.
- True WR, Xian H, Scherrer JF, et al. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:655-661.
- Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, et al. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3372 twin pairs. *Am J Med Genet* 1996; 67:473-477.
- Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men. The role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:967-972.
- Turner WM, Cutter HSG, Worobec TG, O'Farrell TJ, Bayog RD, Tsuang MT. Family history models of alcoholism: Age of onset, consequences and dependence. *J Stud Alcohol* 1993; 54:164-171.
- Turrisi R, Wiersma K. Examination of judgments of drunkenness, binge drinking, and drunk-driving tendencies in teens with and without a family history of alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1191-1198.
- Uhl G, Blum K, Noble EP, Smith S. Substance abuse vulnerability and D₂ receptor gene. *Trends Neurosci* 1993; 16:83-86.
- van den Bree MB, Johnson EO, Neale MC, Pickens RW. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 1998 52:231-241.
- Van Dyke C, Ungerer J, Jatlow P, Barash P, Byck R. Intranasal cocaine: dose relationships of psychological effects and plasma levels. *Int J Psychiatry Med* 1982; 12:1-13.
- Verheul R, Van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999; 34:197-222.
- Volavka J, Zaks A, Roubicek J, Fink M. Electrographic effects of diacetylmorphine (heroin) and naloxone in man. *Neuropharmacology* 1970; 9:587-593.
- Volavka J, Dornbush R, Feldstein S, et al. Marijuana, EEG, and behavior. *Ann NY Acad Sci* 1971; 191:206-215.

- Volkow ND, Valentine A, Kulkarni M. Radiological and neurological changes in the drug abuse patient: a study with MRI. *J Neuroradiol* 1988; 15:288-293.
- Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 1990; 147:719-724.
- Wallace BC. Crack cocaine smokers as adult children of alcoholics: The dysfunctional family link. *J Subst Abuse Treat* 1990; 7:89-100.
- Wallace RK. Physiological effects of transcendental meditation. *Science* 1970; 167:1751-1754.
- Warner EA. Cocaine abuse. *Ann Intern Med* 1993; 119:226-235.
- Weiss RD, Mirin SM, Bartel RL. Cocaine. Washington DC. American Psychiatric Press, 1994.
- Wiers RW, Sergeant JA, Gunning WB. Psychological mechanisms of enhanced risk of addiction: A dual pathway? *Acta Paediatr* 1994; 404 (Suppl): 9-13.
- Wiers RW, Gunning WB, Sergeant JA. Do young children of alcoholics hold more positive or negative alcohol-related expectancies than controls? *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:1855-1863.
- Wiesbeck GA, Maurer C, Thome J, Jakob F, Boening J. Alcohol dependence, family history, and D₂ dopamine receptor function as neuroendocrinologically assessed with apomorphine. *Drug Alcohol Depend* 1995; 40:49-53.
- Wise RA. The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther* 1987; 35:227-263.
- Wise RA, Borzath MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987; 94: 469-492.
- Withers NW, Pulvirenti L, Koob GF, Gillin JC. Cocaine abuse and dependence. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:63-78.
- Woolverton WL, Johnson KM. Neurobiology of cocaine abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:193-200.
- Zarek D, Hawkins JD, Rogers PD. Risk factors for adolescent substance abuse: Implications for pediatric practice. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:481-493.

VIII.

APÉNDICE

FORMULARIOS Y CUESTIONARIOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO

1. Formulario utilizado para el screening telefónico de los sujetos.
2. Formularios de consentimiento informado:
 - 2.1. Versión original en inglés.
 - 2.2. Versión traducida al castellano.
3. Formularios relacionados con el examen físico:
 - 3.1. Formulario de información sobre la cita para el examen físico (Physical appointment information).
 - 3.2. Formulario estandarizado para el examen físico.
4. Cuestionarios utilizados para determinar los antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas de los sujetos participantes en el estudio.
5. Cuestionarios de evaluación de los antecedentes étnicos.
6. Formularios utilizados para determinar los antecedentes familiares de alcoholismo de los sujetos:
 - 6.1. Family Drinking Questionnaire.
 - 6.2. “Módulo de Evaluación Individual” de la sección de alcoholismo del “Family History Assessment Module (FHAM)”.
 - 6.3. Hoja de resumen del FHAM para la recogida de la puntuación necesaria para establecer los antecedentes familiares de alcoholismo.
7. Impreso de información sobre el estudio con la cita para acudir a la primera sesión experimental.

8. Formulario para recoger los resultados del análisis toxicológico de orina.
9. Impreso para recoger todas las evoluciones del estudio (Synopsis sheet).
10. Impreso para la recogida de las respuestas fisiológicas (presión arterial y frecuencia cardíaca) de los sujetos durante la sesión experimental.
11. Impresos utilizados durante el registro de los potenciales evocados relativos:
 - 11.1. Impreso utilizado para documentar la realización de los potenciales evocados relativos.
 - 11.2. Impreso para el registro de las amplitudes y las latencias de las distintas ondas de los potenciales evocados (P_{300} tagging sheet).
12. Versión original en inglés, así como la versión traducida y validada al castellano del ARCI.
13. Versión original en inglés y versión traducida al castellano de las escalas analógicas visuales utilizadas en el estudio.

1. Formulario utilizado para el screening telefónico de los sujetos.



FHACOC STUDY

ACCEPT _____ / REJECT _____ why: _____

ALL ANSWERS ARE CONFIDENTIAL

Date: ____ / ____ / ____ Name: _____ Sex: _____

Race: _____ DOB: ____ / ____ / ____ Height: _____ Weight: _____

Phone (H): _____ (w): _____ Occupation: _____

Address: _____

Are you available between 8 am and 2 pm? Y N

Are you currently taking any prescription medication? (antibiotics, diet pills, the Pill, . . .) Y N

Explain: _____

Do you have any allergies, or do you suffer from hay fever? Y N

Explain: _____

Have you been seen by a doctor in the last 3 years? Y N

Explain: _____

Have you ever been hospitalized or had surgery? Y N

Explain: _____

Have you ever lost consciousness or had a concussion? Y N

Explain: _____

Have you ever had any heart problems? Y N

Explain: _____

Have you ever had migraine headaches, epileptic seizures, or any sleep disorders? Y N

Have you ever had hepatitis or jaundice? Y N

Do you drink alcoholic beverages? Y N

Amount: _____ drinks/ Day - Wk - MTH - Yr Type: **br wn lqr**

Explain: _____

Have you ever used the following recreational drugs (*Circle the ones used*): **MJ COC AMPH**

Opiates LSD Sedatives PCP Mushrooms Hallucinogens i.v.Coc Crack

Last time used **coc**: _____ How much?: _____ frequency?: _____

Explain: _____

Have you ever been cited for driving while intoxicated? Y N

Have you ever had a drug or alcohol problem? Y N

Does anyone in your family have an **alcohol** problem? Y N

Who?: _____

Do you smoke cigarettes? Y N

Amount: _____ **CIGS PACKS** per **DY - WK**

Would you have any objection to giving blood? Y N

Last time gave blood: _____

2. Formularios de consentimiento

informado:

2.1. Versión original en inglés.

2.2. Versión traducida al castellano.



McLean Hospital

INFORMED CONSENT

(COCAINE STUDY)

PURPOSE OF THE STUDY:

The purpose of this study is to determine the effects of cocaine on physiological functions such as heart rate, blood pressure, electrical brain activity, and to assess the subjective behavioral effects of cocaine.

DESCRIPTION OF THE STUDY:

I understand that I will be asked to come to the Alcohol and Drug Abuse Research Center at the McLean Hospital on two (2) days separated by a minimum of one week. Each visit will last approximately five (5) hours.

I understand that a small catheter (which I will be shown) will be inserted into my right arm vein for the purpose of withdrawing blood. These blood samples will be analyzed for the presence of hormones, cocaine, and for DNA assessment. The amount of blood which will be taken from me during the study day will be 160 ml or approximately one-third of the amount of blood usually given at a standard Red Cross blood donation. I understand that I may receive a black and blue mark at the site of the catheter and my arm may be sore for a few hours after the study. I further understand that small metal discs attached to a head cap (which I also will be shown) will be used to record my brain waves (EEG). These small discs will be filled with a colorless electrolyte gel in order to make better contact with the scalp. I understand that the EEG is very much like an electrocardiogram (ECG) and that it is completely safe and painless. I will also have a few electrodes on my chest to monitor my heart rate and skin temperature.

On the study day I will sit in a light and sound-attenuated room (much like a chamber used for testing a person's hearing). After 30 minutes of relaxing in the room I will receive one of three doses of cocaine in a randomized mixed order: low dose, high dose or placebo. The low dose is equivalent to about one-half of a line of cocaine and the high dose is equivalent to a line of cocaine. The cocaine (or placebo) will be delivered via a snorting device.

One of the most important aspects of this study is to assess the behavioral changes associated with the drug effects. I will be asked to use a joystick-like device with my left hand. The device is located inside the chamber and movement of the stick or pushing the buttons serve to report drug detection as well as feelings of euphoria

115
Mill Street
Belmont
Massachusetts
02178
1-800
333-0338

and dysphoria throughout the entire study. I will also be administered computerized questionnaires.

Another aspect of the study involves the detection of a specific tone from a background series of tones. On several occasions during the experimental session, I will hear various tones through a pair of headphones. They will be about as loud as normal speech levels. I will hear approximately 200 tones in each of the 3-minute test periods, and I will be asked to count the number of "target" tones that I hear.

STUDY RESTRICTIONS:

I understand that I should not use any drugs, nicotine, food, or drink liquids containing caffeine after 10:00 p.m. on the day preceding the experiment.

I understand that when I come to the McLean Hospital on the study day I will be asked to: (1) provide a urine sample which will be screened for the presence of drugs; (2) have my breath tested for alcohol. The test results will be available prior to the study.

I understand that if either the alcohol or the urine drug screen is positive, I will not be able to participate in the study.

In order to comply with the above restriction, I agree to abstain from drinking any alcohol, smoking marijuana and taking cocaine for 4 days before the experiment.

RISKS OF PARTICIPATING IN THIS STUDY:

I understand that **cocaine** may produce a number of effects. The dose of cocaine may produce a moderate degree of intoxication and may make me feel restless, dizzy and/or tense and irritable. My heart rate and blood pressure may also increase. In addition, I may find it difficult to fall asleep later that night and I may briefly lose my appetite. I also understand that cocaine use has caused abnormalities of heart function (some of which have been near fatal or fatal), severe breathing difficulties, and seizures (epilepsy-like disorders). These effects have been noted only after doses that are 10-100 times higher than those used in this study.

I have been told that I will be able to leave McLean Hospital approximately one hour after the study ends. However, if I am still intoxicated at this time, Dr. Lukas or Dr. Martínez-Raga may request that I remain at the laboratory until the drug effects wear off. I understand that I will not be permitted to drive my own car to or from the hospital but that I will be provided with vouchers for transportation by taxicab.

I understand that because I am giving blood it would be dangerous for me to participate in ANY OTHER RESEARCH STUDIES being conducted at this or any other facility. The amount of blood that is withdrawn in the present study is carefully calculated to avoid any adverse effects. However, I understand that the amounts withdrawn could be dangerous to my health if I am also giving blood in another study.

I certify that I am not currently participating in any other research study

Signature

Date

BENEFITS:

I understand that this study is not designed to be of direct benefit to me but should help Dr. Lukas and his colleagues determine the effects of cocaine on physiological and subjective functions. I understand that the risks of this study are related to the drug effects described on this form.

WITHDRAWAL FROM THE STUDY:

I understand that I am free to leave the study at any time. I further understand that if I terminate my participation in this study this will be done without prejudice concerning my present and any future relationship I may have with McLean Hospital.

I may ask the staff questions about the study at any time and they will try to answer these questions as completely as possible. I further understand that all data and records obtained in this research will be absolutely confidential and that I will not be identified in any publications which may result from this research.

CONFIDENTIALITY:

All data and records obtained in this research will be confidential. I understand that I will not be identified in any publications which may result from this research. I understand that certain state and Federal government agencies, primarily the U.S. Department of Health and Human Services which includes the U.S. Food and Drug Administration, by Federal law have oversight (audit) responsibilities for all research involving the participation of human subjects which includes either a use of drugs or chemical compounds or government funds. In the conduct of audits, these agencies, by law, may require confidential information, including identification of subjects' names. These agencies, moreover, are required by law to guarantee the confidentiality of subjects' names obtained in such research project audits. I understand that McLean Hospital vigorously challenges all forms of such requests which ask for identification of subjects.

COMPENSATION FOR INJURY

Emergency medical care will be provided for physical injury to me directly resulting from this research project. However, there is no provision for further medical care or compensation. Should I experience any medically-related problems arising from my participation in this project, I have been informed that I should contact Dr. Lukas at 855-2767. If a research-related injury occurs, I have not waived any legal rights by signing this document

MONETARY COMPENSATION:

I understand that payments will be as follows: \$125 per visit. Thus I can earn up to \$250 for participating in this 2-day study. I understand that I will be paid by check after I complete each study day; the check will be forwarded to my home by mail and will arrive seven to ten working days after I complete the study. I am reminded that I will be provided with taxicab fare vouchers for transportation to and from McLean Hospital.

ADDITIONAL INFORMATION:

I may ask questions about the study at any time of the staff and they will try to answer these questions as completely as possible. Should any other problems arise, I understand that I should contact the McLean Hospital' Department of Research Administration at 855-2982 between 8:30 AM and 5:00 PM, Monday through Friday.

FINAL AGREEMENT:

By signing this Informed Consent form below, I agree to participate in the study described above. I have had the opportunity to ask questions and they have been answered to my satisfaction such that I fully understand the nature of the study, the risks associated with my participation and my rights as a research subject. I will be given a copy of this informed consent form upon admission into the study.

I have read and understand this informed consent and agree to participate in the study.

Signature Printed Name Date

Signature of Witness Date

Signature of Principal Investigator Date
Dr. Scott E. Lukas

FUTURE RESEARCH:

I understand that Dr. Lukas and his colleagues are also interested in long-term follow-up studies. These typically involve a trip to the laboratory to fill out questionnaires and/or complete some performance tasks. The sole purpose of this initial contact would be to determine if I am interested in participating in these follow-up studies. My refusal for future contact will, in no way, affect my participation in the present study.

I _____ do I _____ do not agree to be contacted at a later date to determine if I would like to participate in a follow-up phase of this study.

Signature Date



McLean Hospital



CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ESTUDIO CON COCAÍNA)

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

El objetivo del estudio es evaluar los efectos de la cocaína sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la actividad eléctrica cerebral, así como los efectos subjetivos de la cocaína.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Entiendo que deberé acudir al Alcohol and Drug Abuse Research Center del McLean Hospital en dos (2) días separados por un mínimo de una semana. Cada visita durará unas cinco (5) horas.

Entiendo que se me insertará un pequeño catéter (que se me mostrará) en la vena de mi brazo derecho para extraerme sangre. Las muestras de sangre serán analizadas para la presencia de hormonas, cocaína, y para el análisis de DNA. La cantidad de sangre que se me extraerá durante cada día de estudio será de unos 160 ml, equivalente a un tercio de una donación normal de sangre para la Cruz Roja. Entiendo que se puede quedarme un pequeño moratón en el lugar de inserción del catéter y que mi brazo puede estar entumecido durante unas pocas horas tras el estudio. Entiendo además que unas pequeñas placas de metal unidas a un gorro (que también se me mostrará) serán utilizadas para registrar la actividad cerebral (Electroencefalograma - EEG). Estas pequeñas placas serán rellenas con un gel electrolítico incoloro para lograr un mejor contacto con el cuero cabelludo. Entiendo que el EEG es completamente seguro e indoloro. También tendré unos electrodos sobre mi pecho para monitorizar el ritmo cardíaco y la temperatura cutánea.

El día del estudio me sentaré en una habitación atenuada de luz y sonido. Tras 30 minutos de acomodación en la misma recibiré una de tres posibles dosis de cocaína en un orden randomizado: dosis baja, dosis alta o placebo. La dosis baja equivale aproximadamente a media raya de cocaína y la dosis alta a una raya de cocaína. La administración de la cocaína (o el placebo) será esnifada.

Un aspecto fundamental de este estudio es la evaluación de los cambios conductuales asociados a los efectos de las drogas. Para ello se me pedirá usar un joystick modificado. Este aparato se encuentra en el interior de la cámara y los movimientos de los botones servirán para registrar la detección de la droga, así como las sensaciones de euforia o disforia durante la totalidad del estudio. También se me administrarán cuestionarios informatizados.

115

Mill Street

Belmont

Massachusetts

02178

1-800

333-0338

Otro aspecto del estudio es el de evaluar mi capacidad para detectar un tono específico entre una serie de diferentes tonos. En varias ocasiones durante el estudio escucharé una serie de tonos a través de un par de auriculares. Tendrán aproximadamente el volumen de una conversación normal. Escucharé unos 200 tonos cada vez que realice esta prueba, que dura 5 minutos, y se me pedirá apretar un botón cada vez que escuche un tono infrecuente.

RESTRICCIONES DURANTE EL ESTUDIO:

Entiendo que no debo usar ninguna droga, nicotina, o bebidas con cafeína desde las 10:00 p.m. del día previo al experimento.

Entiendo que al llegar al McLean Hospital los días de cada estudio se me pedirá: (1) proporcionar una muestra de orina que será analizada para la presencia de drogas; (2) realizar una prueba de alcoholemia; (3) realizar un test de embarazo. Los resultados de los tests estarán disponibles antes de iniciar el estudio.

Entiendo que no podré realizar el estudio si cualquiera de los tests resultasen positivos.

Con el fin de cumplir con todas las restricciones arriba mencionadas, estoy de acuerdo en abstenerme de cualquier bebida alcohólica, de fumar marihuana y de consumir cocaína durante los 4 días previos a cada estudio.

RIESGOS DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO:

Entiendo que la droga puede producir una serie de efectos. Entiendo que la dosis de cocaína puede inducir un moderado grado de intoxicación y puede hacer sentirme inquieto, mareado y/o tenso e irritable. Mi pulso y mi presión arterial también pueden aumentar. Además, puedo tener dificultad para dormirme esa misma noche y puedo perder brevemente el apetito. Entiendo además que el uso de cocaína ha provocado anomalías cardíacas (algunas de las cuales han llegado incluso a ser fatales), graves dificultades respiratorias, y convulsiones (trastornos similares a la epilepsia). Estos efectos se han descrito únicamente tras dosis 10-100 veces superiores a la usada en este estudio.

Se me ha informado que podré abandonar McLean Hospital aproximadamente una hora tras la finalización del estudio. Sin embargo, si entonces continuo intoxicado, el Dr. Lukas o el Dr. Martínez-Raga podrán requerir que permanezca en el laboratorio hasta que los efectos de la droga desaparezcan. Entiendo además que no se me permitirá conducir mi propio automóvil desde o hasta el hospital, pero se me proporcionará transporte gratuito mediante taxi.

Entiendo que debido a que voy a donar sangre, sería peligroso para mi el participar en CUALQUIER OTRO ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN en esta u otra institución. La cantidad de sangre que se me extraerá en el presente estudio está cuidadosamente calculada para evitar cualquier efecto adverso. Sin embargo, entiendo que la cantidad extraída podría ser peligrosa para mi salud si estuviera donando sangre en otro estudio.

Certifico que actualmente no estoy participando en ningún otro estudio de investigación.

Firma

Fecha

BENEFICIOS:

Entiendo que este estudio no está diseñado para mi beneficio directo, sino que debe ayudar al Dr. Lukas y a sus colegas a valorar los efectos subjetivos y fisiológicos de la cocaína. Entiendo que los riesgos de este estudio están relacionados con los efectos de la droga descritos en este documento.

ABANDONO DEL ESTUDIO:

Entiendo que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento. Entiendo además que si abandono prematuramente el estudio, éste se produciría sin perjuicio alguno para cualquier relación presente o futura que pueda tener con McLean Hospital.

Puedo plantear preguntas sobre el estudio a los miembros del equipo en cualquier momento y ellos intentarán responderlas de la forma más detallada posible. Entiendo además que todos los datos y registros obtenidos en esta investigación permanecerán absolutamente confidenciales, y que no se me podrá identificar en ninguna publicación producto del estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

Todos los datos y registros obtenidos en esta investigación son confidenciales. Entiendo que no se me identificará en ninguna publicación resultante de la investigación. Entiendo que ciertas agencias gubernamentales estatales y federales, fundamentalmente el U.S. Department of Health and Human Services que incluye al U.S. Food and Drug Administration, por ley federal ha supervisado (auditado) las responsabilidades de toda investigación con sujetos humanos en la que se incluyan el uso de drogas, de productos químicos o de fondos gubernamentales. Durante dichas auditorías, tales agencias, por ley pueden requerir información confidencial, incluyendo la identificación de los nombres de los sujetos. Sin embargo, tales agencias están obligadas por ley a garantizar la confidencialidad de los nombres de los sujetos obtenidos en las auditorías. Entiendo que el McLean Hospital se opone firmemente a cualquier tipo de auditoría que requiera la identificación de los sujetos.

COMPENSACIÓN POR DAÑO:

Se me proveerá con atención médica de urgencia ante cualquier daño físico resultante directamente del estudio. Sin embargo, no hay provisión para un posterior cuidado médico o compensación económica. Si experimentase algún problema médico resultante de mi participación en el estudio, deberé contactar con el Dr. Lukas en el 855-2767. Si ocurriese algún daño relacionado con el estudio, la firma de este documento no supone la renuncia a mis derechos legales.

COMPENSACIÓN MONETARIA:

Entiendo que se me pagará \$125 por cada visita. Por tanto, puedo ganar un total de \$500 por completar los 4 días de estudio. Entiendo que se me pagará mediante un cheque tras cada visita; los cheques se remitirán por correo a mi casa a donde llegarán 7-10 días laborables después de cada estudio. Además, se me proporcionará transporte gratuito mediante taxi desde y hasta McLean Hospital.

INFORMACIÓN ADICIONAL:

En cualquier momento puedo plantear al personal investigador cualquier pregunta sobre el estudio y ellos intentarán responderlas lo más detalladamente posible. Si surgiese cualquier problema, entiendo que debo contactar el "Department of Research Administration" del McLean Hospital en el 855-2982 entre las 8:30 A.M. y las 5:00 P.M., de lunes a viernes.

ACUERDO FINAL:

Al firmar el presente documento, consiento a participar en el estudio de investigación descrito en el presente documento. He tenido la oportunidad de plantear preguntas que han sido contestadas a mi satisfacción, de modo que he comprendido al completo la naturaleza del estudio, los riesgos asociados con mi participación y mis derechos como un sujeto de investigación. Se me proporcionará una copia de este consentimiento informado previa admisión en este estudio.

He leído y comprendido este consentimiento informado y acepto participar en este estudio.

_____	_____	_____
Firma	Nombre impreso	Fecha
_____		_____
Firma del testigo		Fecha
_____		_____
Firma del investigador principal - Dr. Scott E. Lukas		Fecha

ESTUDIOS FUTUROS:

Entiendo que Dr. Lukas y sus colegas también están interesados en estudios de seguimiento. Éstos típicamente consisten en volver al laboratorio para completar cuestionarios y/o realizar distintas pruebas. El único propósito de este contacto inicial es el de determinar si estoy interesado en participar en tales estudios de seguimiento. Mi rechazo a dicho posible contacto en el futuro no va a afectar, de ningún modo, mi participación en el presente estudio.

Acepto _____ / No acepto _____ a ser contactado en el futuro para determinar si estaría dispuesto a participar en un futuro estudio.

_____	_____
Firma	Fecha

3. Formularios relacionados con el examen físico:

3.1. Formulario de información sobre la cita para el examen físico (“Physical appointment information”).

3.2. Formulario estandarizado para el examen físico.



McLean Hospital

HARVARD MEDICAL SCHOOL



PHYSICAL EXAM APPOINTMENT INFORMATION COCAINE STUDY

Name _____

DATE OF PHYSICAL _____

TIME _____

Dear _____,

Please fill out the enclosed questionnaires before coming to your physical appointment. Bring this entire packet with you on the appointment day listed above and DO NOT sign the informed consent form until you get here. All the information you give us is CONFIDENTIAL; feel free to simply use your initials on all the forms.

Go to OAKS building room 329.

Enclosed please find a map of the hospital to help you find the Oaks building. If you use public transportation, take the #73 bus from Harvard Square to Waverly Square in Belmont. The hospital entrance is at the corner of Rt. (Pleasant St.) and Trapelo Rd. (see map).

If you are taking a cab, you need to contact Yellow Taxi (855-2189) directly and arrange for your transportation: please call them at least 1hr before you need to arrive at McLean (or the night before the study) to let them know when to pick you up. The voucher that you have been given will serve as payment to the driver; please do not tip the driver.

If there are any problems or you have any further questions, please feel free to call us at 855-2944.

Thanks for your cooperation!

Sincerely,

José Martínez Raga, M.D.

115

Mill Street

Belmont

Massachusetts

02178

1-800

333-0338

History of Current Medical Problems: _____

History of Surgery and Previous Major Medical Illnesses (including dates of hospitalizations, and relevant status testing): _____

Dates of Relevant Tests and Procedures:

		<u>Results if known</u>
Chest X-ray:	_____	_____
CT Scan:	_____	_____
EEG:	_____	_____
Other (specify):	_____	_____

Current Meds (Include dates taken, dose if known, indications, and results):

Psychotropic: _____

Other: _____

Prior Psychotropic Meds (Include dates taken, dose, indications, and results):

Substance Use (Include amounts, frequency, and dates last taken):

ETOH: _____ Coffee: _____

Tobacco: _____ Cola/Soft Drinks: _____

Other Drugs (Include overuse of prescription, over-the-counter, and illicit drugs):

Known Medication Reactions/Side Effects:

<u>Medication</u>	<u>Date</u>	<u>Adverse Reaction/Side Effects</u>
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Allergic Reactions:

<u>Allergen/Medication</u>	<u>Date Allergic Response</u>
_____	_____
_____	_____

Significant F.H.: (Include significant medical and psychiatric illnesses. Be sure to note family history of psychiatric hospitalizations, suicide, alcoholism, antisocial personality disorder, psychoactive meds., etc.)

R.O.S. (Note all positive findings in medical problem list) DESCRIBE

General/Neurovegetative:

Change in:	Weight ()	Appetite ()	_____
	Sleep Pattern ()	Sexual interest ()	_____
	Energy Level ()	Concentration ()	_____
	Diurnal Mood Variation ()	Other ()	_____

History of Abuse:

Sexual ()	Physical ()	_____
	Other ()	_____

HEENT:

Problems with:	Vision ()	Hearing ()	_____
	Throat ()	Nose ()	_____
		Other ()	_____

Cardio/Respiratory:

Chest Pain ()	Palpitations ()	_____
Wheeze ()	Dyspnea ()	_____
Cough ()	Edema ()	_____
	Other ()	_____

GI:

Abdominal Pain ()	Nausea ()	_____
Vomiting ()	Constipation ()	_____
Diarrhea ()	Blood in stool ()	_____
	Other ()	_____

GU:

Frequency ()	Dysuria ()	_____
Other ()	Vaginal or penile discharge ()	_____
	Genital Lesions ()	_____

Female Reproductive: (Dates)

Menarche: _____	Menopause: _____	LMP: _____
Menstrual Dysfunction ()	Para ()	_____
Contraception ()	Grav ()	_____
Abortions ()	Other ()	_____

Musculoskeletal:

Joint Pain ()	Back Pain ()	_____
Fracture ()	Muscle Pain ()	_____
Rigidity ()	Other ()	_____

Skin:

Rash ()	Itching ()	_____
Bruising ()	Other ()	_____

Neuro:

Headache ()	Dizziness ()	_____
Seizures ()	Motor Dysfunction ()	_____
Sensory Dysfunction ()	Other ()	_____

PHYSICAL EXAMINATION

Temp.: _____

Respir.: _____

Pulse: Standing: _____
 Sitting: _____
 Supine: _____

BP: Standing: _____
 Sitting: _____
 Supine: _____

Skin:

HEENT:

Chest/Heart/Lungs:

Abdomen:

Rectal:

GU:

Extremities:

NEUROLOGICAL:

Cranial Nerves:

Coordination/Gait/Tremor:

Motor:

Sensory:

Reflexes:

4. Cuestionarios utilizados para determinar los antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas de los sujetos participantes en el estudio.



ALCOHOL AND DRUG ABUSE RESEARCH CENTER

DRUG USE QUESTIONNAIRE

Today's Date: _____ Subject #: _____
 Name: _____ Date of Birth: _____
 Address: _____

1. At what age did you first try Alcohol? _____
2. At what age did you first start drinking regularly? _____
3. On how many different occasions have you used alcohol

	<u>0</u>	<u>1-4</u>	<u>5-10</u>	<u>11-39</u>	<u>>40</u>
a) in your lifetime?	()	()	()	()	()
b) during the last 12 months?	()	()	()	()	()
c) during the last 30 days?	()	()	()	()	()
d) during the last 3 days?	()	()	()	()	()
4. During the last year how often have you taken alcohol when you were alone?

() Not at all () 1-5 times () More than 5 times
5. What were the most important reasons for your alcohol use? *(Mark all that apply.)*
 - () To experiment--to see what it's like.
 - () To relax or relieve tension.
 - () To feel good or get high.
 - () To seek deeper insights and understanding.
 - () To have a good time with my friends.
 - () To fit in with a group I like.
 - () To get away from my problems or troubles.
 - () Because of boredom, nothing else to do.
 - () Because of anger or frustration.
 - () Because some people don't want me to.
 - () To get through the day.
 - () To increase the effects of some other drug(s).
 - () To decrease (offset) the effects of some other drug(s).
6. Have you ever tried to stop using alcohol and found that you couldn't stop?

() Yes () No () Never tried
7. When you drink how intoxicated do you usually get?

() Not at all intoxicated () Moderately intoxicated
 () A little intoxicated () Very intoxicated

8. When you drink how long do you usually stay intoxicated?
- () Usually don't get intoxicated () 7-24 hours
 () 1-2 hours () more than 24 hours
 () 3-6 hours
9. Do you think you will be using alcohol five years from now?
- () I definitely will () I probably will not
 () I probably will () I definitely will not
10. Is there another alcohol user in your living situation? _____
11. Is your mate/spouse an alcohol user? _____

12. At what age did you first try MARIHUANA or hashish? _____
13. How old were you when you first started using marihuana regularly? _____
14. On how many different occasions did you use marihuana
- | | <u>0</u> | <u>1-4</u> | <u>5-10</u> | <u>11-39</u> | <u>>40</u> |
|-------------------------------|----------|------------|-------------|--------------|---------------|
| a) in your lifetime? | () | () | () | () | () |
| b) during the last 12 months? | () | () | () | () | () |
| c) during the last 30 days? | () | () | () | () | () |
| d) during the last 3 days? | () | () | () | () | () |
15. During the last year how often did you use marihuana when you were alone?
- () Not at all () 1-5 times () More than 5 times
16. During the last year how often did you use marihuana along with alcohol - that is, so that their effects overlapped?
- () Not at all () 5-10 times () 1-4 times
 () 11-39 times () 40 or more times
17. When you use marihuana how intoxicated do you usually get?
- () Not at all intoxicated () Moderately intoxicated
 () A little intoxicated () Very intoxicated
18. When you use marihuana how long do you usually stay intoxicated?
- () Usually don't get intoxicated () 7-24 hours
 () 1-2 hours () More than 24 hours
 () 3-6 hours
19. Have you ever tried to stop using marihuana and found you couldn't stop?
- () Yes () No () Never tried to stop
20. Do you think you will be using marihuana five years from now?
- () I definitely will () I probably will not
 () I probably will () I definitely will not
21. On average, how much money do you spend each week on marihuana? \$_____

22. At what age did you first try COCAINE? _____

23. How old were you when you first started using cocaine regularly? _____

24. On how many different occasions did you use cocaine

	<u>0</u>	<u>1-4</u>	<u>5-10</u>	<u>11-39</u>	<u>>40</u>
a) in your lifetime?	()	()	()	()	()
b) during the last 12 months?	()	()	()	()	()
c) during the last 30 days?	()	()	()	()	()
d) during the last 3 days?	()	()	()	()	()

25. What methods have you used for taking cocaine ? (Mark all that apply)

	<u>% Used</u>
() Snorting	()
() Oral	()
() Injecting	()
() Chewing	()
() Freebasing	()
	100%

26. During the last year how often have you taken any of the following drugs along with cocaine - that, is so that their effects overlapped

	<u>Not at all</u>	<u>1-5 times</u>	<u>>5 times</u>
a) Alcohol	()	()	()
b) Marihuana	()	()	()
c) Opiates	()	()	()
d) Sedatives	()	()	()

27. Have you ever tried to stop using cocaine and found you couldn't stop?

() Yes () No () Never tried to stop

28. Do you think you will be using cocaine five years from now?

() I definitely will () I probably will not
() I probably will () I definitely will not

29. On average, how much money do you spend each week on cocaine? \$ _____

.....

The next set of questions are about AMPHETAMINES and other stimulants which are sometimes prescribed for weight loss. They include the following: beauties, uppers, speed, ice, ecstasy, methadrine (crystal), dexedrine, MDA, MDMA, oberdrein, biphetamines, phendimetrazine , ...

30. At what age did you first try AMPHETAMINES? _____

31. How old were you when you first started using amphetamines regularly? _____

32. Have you ever taken amphetamines because a doctor told you to use them?

() No () Yes, but I had already tried them on my own
() Yes, and it was the first time I took them

33. Please list the types of amphetamines you have used? _____

34. How old were you when you first started using amphetamines regularly? _____

35. On how many different occasions did you use amphetamines

	<u>0</u>	<u>1-4</u>	<u>5-10</u>	<u>11-39</u>	<u>>40</u>
a) in your lifetime?	()	()	()	()	()
b) during the last 12 months?	()	()	()	()	()
c) during the last 30 days?	()	()	()	()	()
d) during the last 3 days?	()	()	()	()	()

36. What methods have you used for taking amphetamines ? (Mark all that apply)

() Orally () Injecting () Inhaling

37. During the last year how often have you taken any of the following drugs along with amphetamines - that, is so that their effects overlapped

	<u>Not at all</u>	<u>1-5 times</u>	<u>>5 times</u>
a) Alcohol	()	()	()
b) Marihuana	()	()	()
c) Cocaine	()	()	()

38. Did you ever try to stop using amphetamines and found you couldn't stop?

() Yes () No () Never tried to stop

39. Do you think you will be using amphetamines five years from now?

() I definitely will () I probably will not
() I probably will () I definitely will not

.....

The next set of questions are about Sedatives, which doctors sometimes prescribe to calm people down, help them sleep, quiet their nerves, or relax their muscles. They include the following: tranquilizers, downers or sleeping pills, such as Valium, Librium, Tranxene, Xanax, Serax, Placidyl, barbiturates, Noludar, Equanil, Seconal, Nembutal, Tuinal, Qualude, ...

40. At what age did you first try Sedatives? _____

41. Have you ever taken sedatives because a doctor told you to use them?

() No () Yes, but I had already tried them on my own
() Yes, and it was the first time I took them

42. Please list the types of sedatives you have used? _____

43. How old were you when you first started using sedatives regularly? _____

44. On how many different occasions did you use sedatives

	<u>0</u>	<u>1-4</u>	<u>5-10</u>	<u>11-39</u>	<u>>40</u>
a) in your lifetime?	()	()	()	()	()
b) during the last 12 months?	()	()	()	()	()
c) during the last 30 days?	()	()	()	()	()
d) during the last 3 days?	()	()	()	()	()

45. During the last year how often have you taken any of the following drugs along with sedatives - that, is so that their effects overlapped

	<u>Not at all</u>	<u>1-5 times</u>	<u>>5 times</u>
a) Alcohol	()	()	()
b) Marihuana	()	()	()
c) Cocaine	()	()	()
d) Amphetamines	()	()	()
e) Others	()	()	()

46. Have you ever tried to stop using sedatives and found you couldn't stop?
() Yes () No () Never tried to stop

47. Do you think you will be using sedatives five years from now?
() I definitely will () I probably will not
() I probably will () I definitely will not

48. At what age did you first try LSD or any other HALLUCINOGENS (such as mescaline, peyote, psilocybin, ...)? _____

49. How old were you when you first started using hallucinogens regularly? _____

50. On how many different occasions did you use hallucinogens

	<u>0</u>	<u>1-4</u>	<u>5-10</u>	<u>11-39</u>	<u>>40</u>
a) in your lifetime?	()	()	()	()	()
b) during the last 12 months?	()	()	()	()	()
c) during the last 30 days?	()	()	()	()	()
d) during the last 3 days?	()	()	()	()	()

51. During the last year how often have you taken any of the following drugs along with hallucinogens - that, is so that their effects overlapped

	<u>Not at all</u>	<u>1-5 times</u>	<u>>5 times</u>
a) Alcohol	()	()	()
b) Marihuana	()	()	()
c) Cocaine	()	()	()
d) Amphetamines	()	()	()
e) Sedatives	()	()	()

52. Have you ever had a "bad trip" on hallucinogens?
() No () Yes, once () Yes, more than once

53. Do you think you will be using hallucinogens five years from now?
() I definitely will () I probably will not
() I probably will () I definitely will not

.....

54. At what age did you first try HEROIN? _____

55. How old were you when you first started using heroin regularly? _____

56. On how many different occasions did you use heroin

	<u>0</u>	<u>1-4</u>	<u>5-10</u>	<u>11-39</u>	<u>>40</u>
a) in your lifetime?	()	()	()	()	()
b) during the last 12 months?	()	()	()	()	()
c) during the last 30 days?	()	()	()	()	()
d) during the last 3 days?	()	()	()	()	()

57. During the last year how often did you use heroin when you were alone?

() Not at all () 1-5 times () More than 5 times

58. What methods have you used for taking heroin ? (Mark all that apply)

- () Smoking () Sniffing or "snorting"
() Intravenously () Intramuscular injection
() Orally () Injection under the skin (skin pop)

59. During the last year how often have you taken any of the following drugs along with heroin - that, is so that their effects overlapped

	<u>Not at all</u>	<u>1-5 times</u>	<u>>5 times</u>
a) Alcohol	()	()	()
b) Marihuana	()	()	()
c) Cocaine	()	()	()
d) Amphetamines	()	()	()
e) Sedatives	()	()	()
f) Hallucinogens	()	()	()

60. Have you ever tried to stop using heroin and found you couldn't stop?

() Yes () No () Never tried to stop

61. Do you think you will be using heroin five years from now?

- () I definitely will () I probably will not
() I probably will () I definitely will not

62. On average, how much money do you spend each week on heroin? \$ _____

.....

63. At what age did you first try other opiates? _____

64. How old were you when you first started using other opiates regularly? _____

65. On how many different occasions did you use other opiates

	<u>0</u>	<u>1-4</u>	<u>5-10</u>	<u>11-39</u>	<u>>40</u>
a) in your lifetime?	()	()	()	()	()
b) during the last 12 months?	()	()	()	()	()
c) during the last 30 days?	()	()	()	()	()
d) during the last 3 days?	()	()	()	()	()

66. During the last year how often did you use other opiates when you were alone?

() Not at all () 1-5 times () More than 5 times

67. What methods have you used for taking other opiates? (Mark all that apply)

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Smoking | <input type="checkbox"/> Sniffing or "snorting" |
| <input type="checkbox"/> Intravenously | <input type="checkbox"/> Intramuscular injection |
| <input type="checkbox"/> Orally | <input type="checkbox"/> Injection under the skin (skin pop) |

68. During the last year how often have you taken any of the following drugs along with other opiates - that, is so that their effects overlapped

- | | <u>Not at all</u> | <u>1-5 times</u> | <u>>5 times</u> |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a) Alcohol | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Marihuana | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Cocaine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Amphetamines | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e) Sedatives | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f) Heroin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g) Hallucinogens | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

69. Have you ever tried to stop using other opiates and found you couldn't stop?

- Yes No Never tried to stop

70. Do you think you will be using other opiates five years from now?

- I definitely will I probably will not
 I probably will I definitely will not

.....

71. At what age did you first try PCP (angel dust)? _____

72. How old were you when you first started using PCP regularly? _____

73. On how many different occasions did you use PCP

- | | <u>0</u> | <u>1-4</u> | <u>5-10</u> | <u>11-39</u> | <u>>40</u> |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a) in your lifetime? | <input type="checkbox"/> |
| b) during the last 12 months? | <input type="checkbox"/> |
| c) during the last 30 days? | <input type="checkbox"/> |
| d) during the last 3 days? | <input type="checkbox"/> |

74. During the last year how often did you use PCP when you were alone?

- Not at all 1-5 times More than 5 times

75. What methods have you used for taking PCP ? (Mark all that apply)

- Orally Smoking Sniffing or "snorting"
 Intravenously Injection under the skin (skin pop)

76. During the last year how often have you taken any of the following drugs along with PCP - that, is so that their effects overlapped?

- | | <u>Not at all</u> | <u>1-5 times</u> | <u>>5 times</u> |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a) Alcohol | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Marihuana | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Cocaine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Amphetamines | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- Thank you -

ALCOHOL AND DRUG ABUSE RESEARCH CENTER

DRUG USE QUESTIONNAIRE (ADDENDUM)

Subject # : _____ Date of birth: _____

Date: ____/____/____ Sex: M F

1.- At what age did you first smoke cigarette? _____

2.- In the previous 6 months, how many cigarettes did you smoke in average?

- 0. I didn't smoke at all
- 1. Less than one cigarette a day.
- 2. 1-5 cigarettes a day.
- 3. Less than half a packet a day.
- 4. Between half and a packet a day.
- 5. More than a packet a day.

3.- In the previous 6 months, how much coffee did you drink?

- 0. I didn't drink any coffee at all.
- 1. Less than one cup of coffee per week.
- 2. 1-4 cups per week.
- 3. 5-7 cups per week.
- 4. 1-3 cups a day.
- 5. 4 or more cups a day.

4.- In the previous 6 months, how much tea did you drink?

- 0. I didn't drink any tea.
- 1. Less than one cup of tea per week
- 2. 1-4 cups per week.
- 3. 5-7 cups per week.
- 4. 1-3 cups a day.
- 5. 4 or more cups a day.

5.- In the previous 6 months, how many caffeine containing Sodas (such as, Coca-Cola, Pepsi-Cola, Mountain Dew, ...) did you drink?

- 0. Not at all.
- 1. Less than one glass per week
- 2. 1-7 glasses per week.
- 3. 1-3 glasses a day.
- 4. 4-6 glasses a day.
- 5. 7 or more glasses a day.

6.- Please, try to remember when you had **cocaine** in the previous six months and mark the days as accurately as possible in the attached calendar.

1995 *July* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
31					1	2
3	I.D. 4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

1995 *June* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

1995 *May* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
M.D. 29	30	31				

1995 *April* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

1995 *March* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28					

1995 *February* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
P.D. 20	21	22	23	24	25	26
27	28					

7.- Please, try to remember when you smoked marihuana in the previous six months and mark the days as accurately as possible in the attached calendar.

1995 *July* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
31					1	2
3	I.D. 4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

1995 *June* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

1995 *May* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
M.D. 29	30	31				

1995 *April* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

1995 *March* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28					

1995 *February* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
P.D. 20	21	22	23	24	25	26
27	28					

8.- Please, try to remember when you drunk any alcoholic beverage in the previous six months and mark the days and the number of drinks you had each time, as accurately as possible in the attached calendar.

1995 *July* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
31					1	2
3	I.D. 4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

1995 *June* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

1995 *May* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
M.D. 29	30	31				

1995 *April* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

1995 *March* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28					

1995 *February* 1995

MON.	TUES.	WED.	THUR.	FRI.	SAT.	SUN.
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
P.D. 20	21	22	23	24	25	26
27	28					

5. Cuestionarios de evaluación de los antecedentes étnicos.

ALCOHOL AND DRUG ABUSE RESEARCH CENTER

FAMILY ETHNIC BACKGROUND

Subject # FHACOC: _____ Patient Initials: _____

Relative ID: _____ Date: ____/____/____

Please, tell us about your ethnic background.

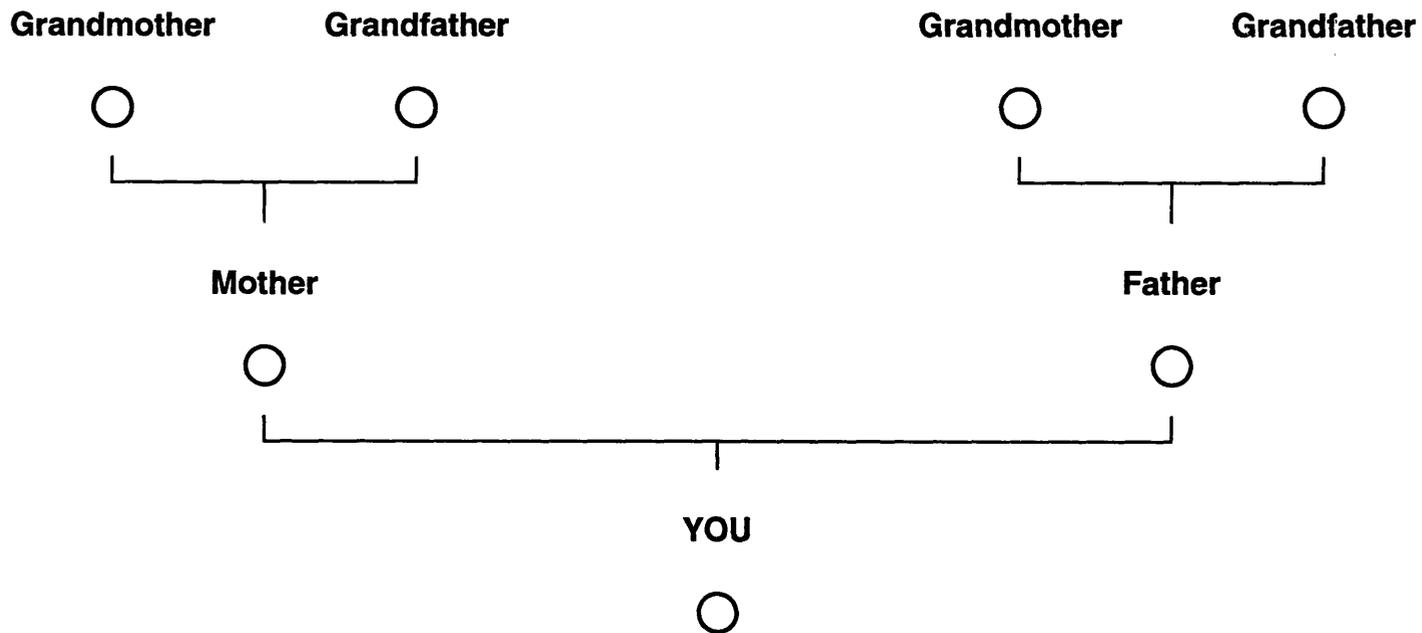
Please, identify the ethnic background that best characterizes you and each of your family members represented in the family tree attached in the next page, by using the following codes:

- 1.- White (not of Hispanic origin)
- 2.- Black (not of Hispanic origin)
- 3.- American Indian
- 4.- Alaskan Native
- 5.- Asian or Pacific Islander
- 6.- Hispanic - Mexican
- 7.- Hispanic - Puerto Rican
- 8.- Hispanic - Cuban
- 9.- Other Hispanic
- 10.- Other (specify)

Subject # FHACOC: _____

Date: ____/____/____

FAMILY ETHNIC BACKGROUND



6. Formularios utilizados para determinar los antecedentes familiares de alcoholismo de los sujetos:

- 6.1. Family Drinking Questionnaire.**
- 6.2. “Módulo de Evaluación Individual” de la sección de alcoholismo del “Family History Assessment Module (FHAM)”.**
- 6.3. Hoja de resumen del FHAM para la recogida de la puntuación necesaria para establecer los antecedentes familiares de alcoholismo.**

Subject # FHPCOC: _____

Date: ____/____/____

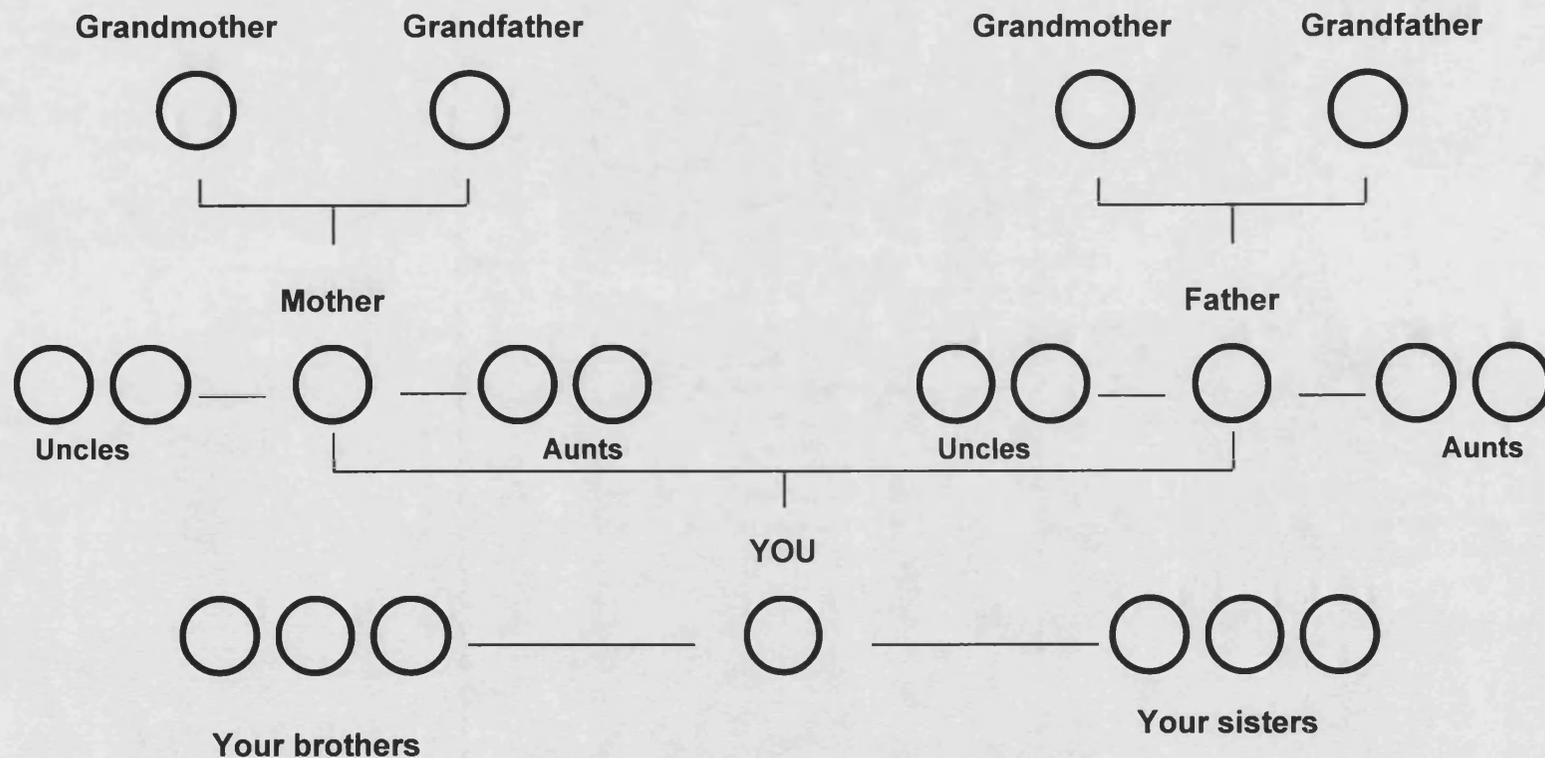
FAMILY DRINKING QUESTIONNAIRE

Please identify the relatives in the following family tree as:

A = Abstainer

NP = Drinks, no known problem

PD = Drinking problem



FAMILY DRINKING QUESTIONNAIRE

Subject # FHPCOC: _____ Patient Initials: _____

Date: ____/____/____

For each biological relative identified as having a drinking problem, we would like to obtain some information about their drinking history.

- A.- Relationship to you: _____
- B.- Nr. of years drinking has been a problem: _____
- C.- Now living: YES _____ NO _____
Blood relative: YES _____ NO _____
- D.- Description of actual drinking problem:
 a. Greatest amount in one 24-hour period? _____
 b. Quantity and frequency: _____
- E.- Consequences of drinking (*see list*): _____

-
- A.- Relationship to you: _____
- B.- Nr. of years drinking has been a problem: _____
- C.- Now living: YES _____ NO _____
Blood relative: YES _____ NO _____
- D.- Description of actual drinking problem:
 a. Greatest amount in one 24-hour period? _____
 b. Quantity and frequency: _____
- E.- Consequences of drinking (*see list*): _____

- A.- Relationship to you: _____
- B.- Nr. of years drinking has been a problem: _____
- C.- Now living: YES _____ NO _____
Blood relative: YES _____ NO _____
- D.- Description of actual drinking problem:
a. Greatest amount in one 24-hour period? _____
b. Quantity and frequency: _____
- E.- Consequences of drinking (*see list*): _____
-

- A.- Relationship to you: _____
- B.- Nr. of years drinking has been a problem: _____
- C.- Now living: YES _____ NO _____
Blood relative: YES _____ NO _____
- D.- Description of actual drinking problem:
a. Greatest amount in one 24-hour period? _____
b. Quantity and frequency: _____
- E.- Consequences of drinking (*see list*): _____
-

- A.- Relationship to you: _____
- B.- Nr. of years drinking has been a problem: _____
- C.- Now living: YES _____ NO _____
Blood relative: YES _____ NO _____
- D.- Description of actual drinking problem:
a. Greatest amount in one 24-hour period? _____
b. Quantity and frequency: _____
- E.- Consequences of drinking (*see list*): _____

Consequences of drinking

- a. Marital problems from drinking, or divorce or separation.
- b. Job problems related to drinking or job loss or layoff.
- c. Alcohol-related arrests (e.g. drunk driving, public drunkenness).
- d. Major alcohol withdrawals (e.g. seizures, hallucinations, DT's, ...).
- e. Cirrhosis (needle biopsy must have been performed)?
- f. Formal inpatient or outpatient treatment for alcohol abuse.
- g. Attended Alcohol Anonymus (AA) meetings.
- h. Frequent balckouts (total memory loss while drinking; not greyout).
- i. Social disapproval by friends or family of relative's drinking
- j. Daily drinker for at least one year and had 6 or more drinks 2-3 times a month but experienced no other problems related to drinking.
- k. Drinking 6 or more drinks at least once a week for more than one year but experiencing no other problems related to drinking.

INDIVIDUAL ASSESSMENT MODULE

(FAMILY HISTORY OF ALCOHOLISM)

Subject # FHPCOC: _____

Patient Initials: _____

Relative ID: _____

Evaluation date: ____/____/____

Let me ask you some questions about your (*RELATIVE*)

N Y U

Would you say that you know/knew him/her well?

1 5 9

When was the last time you had any contact with him/her?(Year): _____

Because of drinking, did your *relative* ever have problems, such as:

N Y U

	N	Y	U
1. using alcohol in larger amounts or over a longer period than s/he intended?	1	5	9
2. being unable to stop or cut down on drinking?	1	5	9
3. spending a lot of time drinking or being hung over?	1	5	9
4. being unable to work, go to school or take care of household responsibilities?	1	5	9
5. being high from drinking when could get hurt?	1	5	9
6. having accidental injuries?	1	5	9
7. reducing or giving up important responsibilities?	1	5	9
8. objections from the family, friends, at work or at school?	1	5	9
9. having a legal problem (DWI's, arrests)?	1	5	9
10. having blackouts?	1	5	9
11. going on binges or benders, drinking 2 or more days without sobering up?	1	5	9
12. physical health problem (liver disease, pancreatitis, ...)?	1	5	9
13. emotional or psychological problems (uninterested, depressed, suspicious / paranoid, having strange ideas, ...)?	1	5	9
14. withdrawal symptoms (shakes, seizures, convulsions, DT's, ...)?	1	5	9
15. needing to drink a great deal more in order to get an effect, or finding that s/he could no longer get drunk on the amount s/he used to drink?	1	5	9
16. any kind of treatment or hospitalizations?	1	5	9
17. emotionally abuse you when drunk?	1	5	9
18. physically abuse you when drunk?	1	5	9
19. sexually abuse you when drunk?	1	5	9

COMMENTS:



ALCOHOL AND DRUG ABUSE RESEARCH CENTER

INDIVIDUAL ASSESSMENT MODULE

(FAMILY HISTORY OF ALCOHOLISM)

Subject # FHCOC: _____ Patient Initials: _____

Evaluation date: ____ / ____ / ____

SUBJECT' RELATIVES

Relative	Number of relatives	Nr of pos. relatives	Score
Father <i>(1 point if positive)</i>	1		
Brothers <i>(0.5 points for each positive brother)</i>			
Sisters <i>(0.5 points for each positive sister)</i>			
Maternal uncles <i>(0.25 points for each positive uncle)</i>			
Maternal aunts <i>(0.25 points for each positive aunt)</i>			
Paternal uncles <i>(0.25 points for each positive uncle)</i>			
Paternal aunts <i>(0.25 points for each positive aunt)</i>			
Maternal grandfather <i>(0.5 point if positive)</i>	1		
Maternal grandmother <i>(0.5 point if positive)</i>	1		
Paternal grandfather <i>(0.5 point if positive)</i>	1		
Paternal grandmother <i>(0.5 point if positive)</i>	1		
Total scoring			

FHP+

FHN-

UNCERTAIN

COMMENTS:

**7. Impreso de información
sobre el estudio con la cita
para acudir a la primera
sesión experimental.**



McLean Hospital

INFORMATION ABOUT THE STUDY

You have been scheduled to participate in the cocaine study on:

You must **abstain from all drugs (marihuana, alcohol, cocaine, antihistamines, etc.)** at least **four (4)** days prior to the study. You must abstain from all **prescription medications**. You must abstain from eating or drinking anything containing caffeine after 11:00 PM on the night preceding the study. A urine sample will be screened for the presence of drugs on the day of the study.

On the morning of the study please eat a light breakfast and refrain from eating any dairy products such as eggs, cheese or milk, or drinking any beverages containing caffeine (coffee, tea, soda, or hot chocolate).

During the study, you will be required to remain in one position in an awake state. We therefore, recommend that you get an adequate amount of sleep the night before the study.

You must **NOT** donate blood or have any blood withdrawn for at least three weeks prior to the study. If you need to get a blood test for medical reasons you must immediately inform the research center and your visits will be rescheduled.

On the day of the actual study, you must arrive at the **Oaks Building** of McLean Hospital. You are to contact **Yellow Taxi (855-2189) directly and arrange for your transportation**. Please call them at least 1hr before you need to be in the lab (or the night before the study) to let them know when to pick you up. The voucher that you have been given will serve as payment to the driver; please do not tip the driver.

Failure to comply with these instructions may jeopardize your participation in the study. If you have difficulties with scheduling or questions about the study please contact the research center at **855-2944** and ask for Dr. José Martínez Raga. If you have to cancel a study day for any reason, please be sure to call the research center either the night before or the morning of the study and leave a message.

Thank you for your cooperation.

José Martínez Raga, M.D.

115

Mill Street

Belmont

Massachusetts

02178

1-800

333-0338

**8. Formulario para recoger los
resultados del análisis
toxicológico de orina.**

TRIAGE URINE DRUG SCREEN

COCAINE EFFECTS IN FHP/FHN SUBJECTS

SUBJECT # FHACOC - _____

DATE: _____

VISIT <: _____

DRUG TESTED	RESULTS	PHYSICIAN/TECHNICIAN
PCP		
Benzodiazepine		
Cocaine		
Amphetamines		
THC		
Opiates		
Barbiturates		

Triage Kit Nr. _____ Expiry date: _____
QC Lot Nr. _____ Expiry date: _____

Positive Content = POSITIVE

Negative Content = NEGATIVE

9. Impreso para recoger todas las evoluciones del estudio (Synopsis sheet).

10. Impreso para la recogida de las respuestas fisiológicas (presión arterial y frecuencia cardíaca) de los sujetos durante la sesión experimental.

BLOOD PRESSURE

COCAINE EFFECTS IN FHP/FHN SUBJECTS

SUBJECT # FHACOC - _____

	TIME	SYSTOLIC	DIASTOLIC	PULSE
Date:	Prestudy			
	10 min Pre-Coc			
	10 min Post-Coc			
	20 min Post-Coc			
Cocaine:	30 min Post-Coc			
	45 min Post-Coc			
	60 min Post-Coc			
	75 min Post-Coc			
Visit #:	90 min Post-Coc			
	120 min Post-Coc			
	180 min Post-Coc			
	240 min Post-Coc			

11. Impresos utilizados durante el registro de los potenciales evocados relativos:

11.1 Impreso utilizado para documentar la realización de los potenciales evocados relativos.

11.2. Impreso para el registro de las amplitudes y las latencias de las distintas ondas de los potenciales evocados (P_{300} tagging sheet).

P₃₀₀ TASK

COCAINE EFFECTS IN FHP/FHN SUBJECTS

SUBJECT # FHACOC - _____

FH _____

DATE: ____/____/____

STUDY DAY: _____

COCAINE: _____

P₃₀₀	Filename	TIME AT START	TONES DELIVERED	TONES COUNTED
Control				
Control				
10 Min Post-Coc				
30 Min Post-Coc				
60 Min Post-Coc				

**12. Versión original en inglés,
así como la versión
traducida y validada al
castellano del ARCI.**

ARCI

1. My speech is slurred. (PCAG)
2. I am not as active as usual. (PCAG)
3. I have a feeling of just dragging along rather than coasting. (PCAG)
4. I feel sluggish. (PCAG)
5. My head feels heavy. (PCAG)
6. I feel like avoiding people although I usually do not feel this way. (PCAG)
7. I feel dizzy. (PCAG)
8. It seems harder than usual to move around. (PCAG)
9. I feel moody. (PCAG)
10. People might say I am a little dull today. (PCAG; [-]BG)
11. I feel drowsy (PCAG; [-]LSD)
12. I am full of energy ([-]PCAG)
13. Today I say things in the easiest possible way. (MBG)
14. Things around me seem more pleasing than usual. (MBG)
15. I have a pleasant feeling in my stomach. (MBG)
16. I fear I will lose the contentment that I have now. (MBG)
17. I feel in complete harmony with the world and those about me. (MBG)
18. I can completely appreciate what others are saying when I am in this mood. (MBG)
19. I would be happy all the time if I felt as I feel now. (MBG)
20. I feel so good that I know other people can tell it. (MBG)
21. I feel as if something pleasant had just happened to me. (MBG)
22. I would be happy all the time if I felt as I do now. (MBG; [-]LSD)
23. I feel more clearheaded than dreamy. (MBG; BG; [-]PCAG)
24. I feel as if I would be more popular with people today. (MBG; A)
25. I feel a very pleasant emptiness. (MBG; A)
26. My thoughts come more easily than usual. (MBG; BG; A)
27. I feel less discouraged than usual. (MBG; A)
28. I am in the mood to talk about the feelings I have. (MBG; BG)
29. I feel more excited than dreamy. (A; [-]PCAG)
30. Answering these questions was very easy today. (BG; A)
31. My memory seems sharper to me than usual. (BG; A)
32. I feel as if I could write for hours. (BG; A)

33. I feel very patient. (*A; [-]LSD*)
34. Some parts of my body are tingling. (*LSD; BG; A*)
35. I have a weird feeling. (*LSD; A*)
36. My movements seem faster than usual. (*BG*)
37. I have better control over myself than usual. (*BG*)
38. My movements seem slower than usual. (*[-]BG*)
39. I find it hard to keep my mind on a task or job. (*[-]BG*)
40. I don't feel like reading anything right now. (*[-]BG*)
41. It seems I'm spending longer than I should on each of these questions. (*LSD*)
42. My hands feel clumsy. (*LSD*)
43. I notice my handshakes when I try to write. (*LSD*)
44. I have a disturbance in my stomach. (*LSD*)
45. I feel an increasing awareness of bodily sensations. (*LSD*)
46. I feel anxious and upset. (*LSD*)
47. I have unusual weakness of my muscles. (*LSD*)
48. A thrill has gone through me one or more times since I started the test. (*LSD; [-]PCAG*)
49. My movements are free, relaxed, and pleasurable. (*[-]LSD*)

Versión de 49 items del ARCI utilizada en el estudio. Al lado de cada item aparece la escala a la que pertenece. En aquellos items en los que aparece el signo [-] la respuesta "falso"puntuá. En el resto de items la respuesta Averdadero≡ puntuá.

ARCI

1. Tengo dificultad para hablar. (PCAG)
2. No estoy tan activo como usualmente. (PCAG)
3. Me siento más pesado que ligero. (PCAG)
4. Me siento lento. (PCAG)
5. Siento la cabeza pesada. (PCAG)
6. Siento como si estuviera evitando a la gente aunque normalmente no me siento así. (PCAG)
7. Me siento mareado. (PCAG)
8. Moverme me parece más difícil de lo habitual. (PCAG)
9. Estoy irritable. (PCAG)
10. La gente podría decir que hoy estoy algo apagado. (PCAG; [-]BG)
11. Me siento somnoliento. (PCAG; [-]LSD)
12. Estoy lleno de energía. ([-]PCAG)
13. Hoy tengo más facilidad para decir las cosas. (MBG)
14. Las cosas a mi alrededor parecen más agradables de lo habitual. (MBG)
15. Siento una sensación agradable en el estómago. (MBG)
16. Temo perder la satisfacción que tengo ahora. (MBG)
17. Me siento en completa armonía con el mundo y la gente que me rodea. (MBG)
18. Puedo apreciar completamente lo que los demás están diciendo cuando me encuentro así. (MBG)
19. Sería siempre feliz si estuviera como ahora. (MBG)
20. Me siento tan bien que sé que los demás pueden comentarlo. (MBG)
21. Me siento como si algo agradable acabara de ocurrirme. (MBG)
22. Sería siempre feliz si estuviera como ahora. (MBG; [-]LSD)
23. Me siento más despejado que somnoliento. (MBG; BG; [-]PCAG)
24. Me siento como si hoy fuera más popular entre la gente. (MBG; A)
25. Siento un vacío muy agradable. (MBG; A)
26. Mis pensamientos vienen con más facilidad de lo habitual. (MBG; BG; A)
27. Me siento menos desanimado de lo habitual. (MBG; A)
28. Me apetece hablar de cómo me siento. (MBG; BG)
29. Me siento más excitado que somnoliento. (A; [-]PCAG)
30. Hoy ha sido muy fácil responder a estas preguntas. (BG; A)
31. Mi memoria parece mejor de lo habitual. (BG; A)

32. Me siento como si pudiera escribir durante horas. (*BG; A*)
33. Me siento muy paciente. (*A; [-]LSD*)
34. Siento un hormigueo en algunas partes de mi cuerpo. (*LSD; BG; A*)
35. Tengo una sensación extraña. (*LSD; A*)
36. Mis movimientos parecen más rápidos de lo habitual. (*BG*)
37. Tengo mejor control sobre mí mismo de lo habitual. (*BG*)
38. Mis movimientos parecen más lentos de lo habitual. (*[-]BG*)
39. Me es difícil concentrarme en una tarea. (*[-]BG*)
40. En este momento me siento incapaz de leer algo. (*[-]BG*)
41. Parece que estoy tardando más de lo que debiera en contestar cada una de estas preguntas. (*LSD*)
42. Siento las manos torpes. (*LSD*)
43. Noto que me tiembla la mano cuando intento escribir. (*LSD*)
44. Tengo molestias en el estómago. (*LSD*)
45. Noto una creciente percepción de sensaciones corporales. (*LSD*)
46. Me siento ansioso y irritable. (*LSD*)
47. Tengo los músculos más débiles de lo habitual. (*LSD*)
48. Un escalofrío me ha recorrido una o más veces desde que he empezado el cuestionario. (*LSD; [-]PCAG*)
49. Mis movimientos son libres, relajados y placenteros. (*[-]LSD*)

Versión española del ARCI de 49 ítems utilizada en el estudio. Al lado de cada ítem aparece la escala a la que pertenece. En aquellos ítems en los que aparece el signo [-] la respuesta "falso" puntúa. En el resto de ítems la respuesta "verdadero" puntúa.

**13. Versión original en inglés y
versión traducida al
castellano de las escalas
analógicas visuales
utilizadas en el estudio.**

Please mark a line through the horizontal line that best indicates how you feel

How good do you feel right now?

Worst ever

Best ever

How happy do you feel right now?

not at all

Most ever

How high do you feel right now?

not at all

Most ever

How stimulated do you feel right now?

not at all

Most ever

How intoxicated do you feel right now?

not at all

Most ever

How anxious do you feel right now?

not at all

Most ever

How bad do you feel right now?

not at all

Worst ever

How strong is your desire to use cocaine, right now?

not at all

Strongest ever

How strong is your desire not to use cocaine, right now?

not at all

Strongest ever

Por favor, ponga una raya a través de la línea horizontal en el lugar que mejor indique como se siente en este momento

¿Cuan bien se siente en este momento?

Mejor que nunca

Peor que nunca

¿Cuan contento se siente en este momento?

Nada

Más que nunca

¿Cuan "colocado" se siente en este momento?

Nada

Más que nunca

¿Cuan "estimulado" se siente en este momento?

Nada

Más que nunca

¿Cuan intoxicado se siente en este momento?

Nada

Más que nunca

¿Cuan ansioso se siente en este momento?

Nada

Más que nunca

¿Cuan mal se siente en este momento?

Nada

Peor que nunca

¿Cuan fuerte es su deseo de consumir cocaína en este momento?

Nada

Más que nunca

¿Cuan fuerte es su deseo de no consumir cocaína en este momento?

Nada

Más que nunca