

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



GRADO EN PSICOLOGÍA
Curso académico 2023-2024

**LA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANFETAMINAS Y EL
DETERIORO COGNITIVO**
**THE RELATIONSHIP BETWEEN AMPHETAMINE USE AND COGNITIVE
IMPAIRMENT**
(Revisión Sistemática)

PAULA SUÁREZ ORTIZ

Oviedo, Mayo 2024

Resumen

Antecedentes: El consumo recreativo de anfetaminas ha experimentado un preocupante aumento, convirtiéndose en un problema de salud pública. El objetivo de la presente revisión sistemática es investigar la posible relación entre el consumo de anfetaminas y el deterioro cognitivo. **Método:** Se realizó una búsqueda en dos bases de datos: PubMed y Web of Science, seleccionando 20 estudios empíricos publicados entre 2013 y 2023 que cumplieron los criterios de inclusión. **Resultados:** Se confirma una relación entre el consumo de anfetaminas y el deterioro cognitivo, encontrando cuatro hallazgos principales: El consumo crónico genera deterioro en la memoria, atención y funciones ejecutivas; Los efectos en la cognición se atribuyen a mecanismos como neurotoxicidad, neuroinflamación y plasticidad sináptica; La edad de inicio y duración del consumo de anfetaminas influyen en el deterioro cognitivo, teniendo mayor impacto en la adolescencia; El consumo de anfetaminas se asocia con un mayor riesgo de trastornos mentales y desarrollo de demencia. **Conclusiones:** A pesar del carácter transversal de los estudios revisados, la literatura apoya la relación entre el consumo de anfetaminas y el deterioro cognitivo. Se resalta la importancia de continuar investigando para analizar en detalle los efectos del consumo prolongado de anfetaminas sobre la cognición y salud mental.

Palabras clave: anfetaminas, deterioro cognitivo, demencia, consumo, adicción.

Abstract

Background: Recreational use of amphetamines has experienced a worrying increase, thus becoming a public health problem. The objective of the present systematic review is to investigate the possible relationship between amphetamine use and cognitive impairment. **Method:** A literature search was carried out in two databases: PubMed and Web of Science, selecting 20 empirical studies published between 2013 and 2023 that met the inclusion criteria. **Results:** A relationship between amphetamine consumption and cognitive impairment was confirmed. Four main findings are highlighted: Chronic amphetamine consumption generates deterioration in memory, attention and executive functions; The effects on cognition are attributed to mechanisms such as neurotoxicity, neuroinflammation, and synaptic plasticity; The age of onset and duration of amphetamine use negatively influence in cognitive impairment , having a greater impact during adolescence; Amphetamine consumption is associated with an increased risk of mental disorders and the development of dementia. **Conclusions:** Despite the cross-sectional nature of the studies reviewed, the literature supports the relationship between amphetamine use and cognitive impairment. This study highlights the need for more research to fully understand the effects of prolonged amphetamine use on cognition and mental health.

Keywords: amphetamines, cognitive impairment, dementia, consumption, addiction.

Las anfetaminas han tenido un papel histórico tanto en el escenario farmacológico como sociocultural durante décadas (Heal et al., 2013). Inicialmente, fueron utilizadas como tratamiento para diversos trastornos mentales, como síntomas de depresión leve o el parkinsonismo postencefálico (Heal et al., 2013) y continúan siendo utilizadas para tratar el Déficit de Atención e Hiperactividad (Advokat & Scheithauer, 2013; Castells et al., 2018; Morales Jurado, 2015). Sin embargo, en la actualidad, las anfetaminas son consumidas como drogas recreativas. En las últimas décadas, el consumo de anfetaminas ha experimentado un alarmante crecimiento, especialmente entre la población universitaria (Kassim, 2023). Hay indicios de que la disponibilidad y el consumo de metanfetamina han aumentado en los últimos años. A nivel mundial, según el Informe Mundial sobre las Drogas 2023, el consumo de anfetaminas es particularmente elevado; en concreto, se calcula que, en 2021, 36 millones de personas habían consumido anfetaminas y 20 millones sustancias pertenecientes al grupo farmacológico del éxtasis en el año anterior (United Nations: Office on Drugs and Crime, 2023). En lo que a Europa se refiere, el Informe Europeo Sobre Drogas del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2023), que agrupa a la anfetamina y la metanfetamina, y sintetiza datos de 25 países de la Unión Europea, indica que 1,4 millones de adultos jóvenes (de 15 a 34 años) consumieron anfetaminas durante el último año (el 1,4 % de este grupo de edad). La mayoría de los indicadores sugieren que la anfetamina sigue siendo el estimulante sintético ilegal más consumido en Europa. En cuanto a España, el informe EDADES del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2023) indica que la prevalencia de consumo de anfetaminas alguna vez en la vida ha vuelto a incrementar este año con respecto del informe análogo elaborado en 2021, alcanzando un máximo histórico del 4,6% en 2022.

Las sustancias de tipo anfetamínico ejercen potentes efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central (Degenhardt & Hall, 2012). Entre los principales motivos para su consumo destacan, según el estudio de Arria et al. (2008), la mejora de la concentración y el estudio, la curiosidad, con fines recreativos (para sentirse bien o divertirse), para tener mayor vigilia durante las fiestas o debido a la presión social (Arria et al., 2008), así como el aumento de energía y estado de alerta durante periodos de estudio intenso entre universitarios (Advokat et al., 2008; Advokat & Scheithauer, 2013). Sin embargo, la literatura previa advierte sobre los riesgos significativos

asociados al consumo de estas sustancias, como trastornos mentales, accidentes de tráfico, suicidios, violencia (Degenhardt & Hall, 2012) y mayor riesgo de mortalidad (Callaghan et al., 2012).

Además del aumento preocupante del consumo de anfetaminas, es importante entender las graves consecuencias que este tipo de sustancias pueden tener en la salud cognitiva de las personas que las utilizan. Investigaciones recientes señalan que los consumidores de metanfetamina presentan alteraciones estructurales del cerebro y déficits en el funcionamiento cotidiano, lo que sugiere un deterioro neuropsicológico significativo (García García et al., 2017; Scott et al., 2007). En concreto, investigaciones previas han demostrado que los consumidores de metanfetamina presentan déficits en funciones cognitivas como la función ejecutiva (Koopowitz et al., 2022), impulsividad (Potvin et al., 2018), atención (Verdejo García et al., 2002), cognición social (Potvin et al., 2018) y la memoria de trabajo (Mizoguchi & Yamada, 2019), entre otras. Estudios evidencian que aproximadamente el 40% de las personas con dependencia de metanfetaminas experimentan un deterioro global en su función cognitiva (Rippeth et al., 2004). Además, existe una hipótesis que plantea que la exposición temprana a las anfetaminas puede aumentar el riesgo de desarrollar demencia en la vejez, lo que destaca la importancia de comprender la relación entre el consumo de anfetaminas y el deterioro cognitivo a largo plazo (Scott et al., 2007). Estos estudios observaron déficits significativos en varios procesos cognitivos que implican los circuitos frontoestriales y límbicos, incluida la memoria episódica y las funciones ejecutivas (ej., inhibición de respuestas, resolución de problemas novedosos), la velocidad de procesamiento de información compleja y las funciones psicomotoras. Además, se observaron diferencias más notables en habilidades como la atención, la memoria de trabajo, el lenguaje y la capacidad de construcción visual (Scott et al., 2007). En particular, se encontró que el uso de metanfetamina se asocia con efectos perjudiciales sobre la memoria episódica, como el deterioro en el aprendizaje (y tal vez la recuperación). Woods et al. (2005), encontraron deterioro en el aprendizaje general, el recuerdo libre, la utilización de estrategias de agrupamiento y errores de intrusión en individuos con dependencia de metanfetamina.

Aunque algunos estudios sugieren que el consumo temprano de sustancias podría relacionarse con un mayor deterioro cognitivo (Fernández Artamendi et al., 2011; Rojo-

Mota et al., 2013), hay una falta de investigaciones que diferencien cómo induce cada tipo anfetamínico en particular a un trastorno mental específico, como depresión, deterioro cognitivo, ansiedad o psicosis (García García et al., 2017). Además, existe una escasez de estudios que aborden específicamente los efectos del consumo de anfetaminas sobre el riesgo de desarrollar demencia en la vejez. A pesar del creciente interés en este tema, no se han encontrado revisiones sistemáticas recientes que analicen exhaustivamente esta relación.

Dadas las limitaciones mencionadas, esta revisión tiene como objetivo llenar ese vacío en la literatura, analizando la investigación de los últimos diez años que aborda la relación entre el consumo y adicción a las anfetaminas y su posible impacto en el deterioro cognitivo, buscando así obtener una comprensión más profunda de los riesgos asociados. En cuanto a los objetivos específicos, se plantea: (1) Analizar el volumen y tipo de publicaciones relacionadas con los factores de riesgo asociados a la adicción de anfetaminas en el desarrollo del deterioro cognitivo; (2) Examinar si el consumo de anfetaminas se asocia de manera sistemática con el riesgo de desarrollar demencia en la vejez.

Método

Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo siguiendo los protocolos de búsqueda sistemática recomendados en las directrices PRISMA -Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Moher et al., 2009).

Procedimiento de Búsqueda Bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática y completa en diciembre de 2023, en dos bases de datos académicas electrónicas (PubMed y Web of Science). Se empleó la misma combinación de términos clave para la búsqueda de artículos en ambas bases de datos: ("amphetamine addiction" OR "amphetamine use disorder" OR "amphetamine abuse" OR "amphetamines") AND ("cognitive impairment" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive deficits" OR "neurocognitive impairment" OR "neurocognitive deficits" OR "cognitive decline" OR "dementia"), aplicando un filtro por fecha de publicación. Debido a la escasez de artículos hallados en las bases de datos anteriormente mencionadas en los últimos 5 años, (PubMed 15 artículos y Web of Science 41), se amplió el criterio de búsqueda a los últimos 10 años (2013-2023).

Criterios de Inclusión y Exclusión

Los artículos científicos que se consideraron para su inclusión en esta revisión sistemática se seleccionaron mediante los siguientes criterios:

- a) Artículos empíricos con metodología cuantitativa o cualitativa.
- b) Artículos publicados en los últimos 10 años (entre 2013 y 2023).
- c) Artículos cuyo objetivo principal era investigar la relación o los efectos de las anfetaminas y el deterioro cognitivo.

Criterios de exclusión:

- a) Ser revisiones sistemáticas, artículos de opinión, disertaciones, tesis y meta-análisis.
- b) No estar redactados en inglés o español.

Selección de Estudios

La búsqueda inicial identificó 816 referencias. Tras eliminar 348 documentos duplicados, se revisaron 468 referencias para evaluar su elegibilidad mediante el análisis de título y resumen. Se seleccionaron 79 artículos que se ajustaban al objetivo de la revisión y fueron leídos a texto completo. Después, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para incluir únicamente los artículos potencialmente elegibles (nótese que un mismo artículo puede ser excluido por cumplir/no cumplir varios de los criterios de inclusión/exclusión). Finalmente, se incluyeron 20 estudios en la revisión (Figura 1 - diagrama de flujo). La información resumida sobre los estudios revisados se especifica en la Tabla 1.

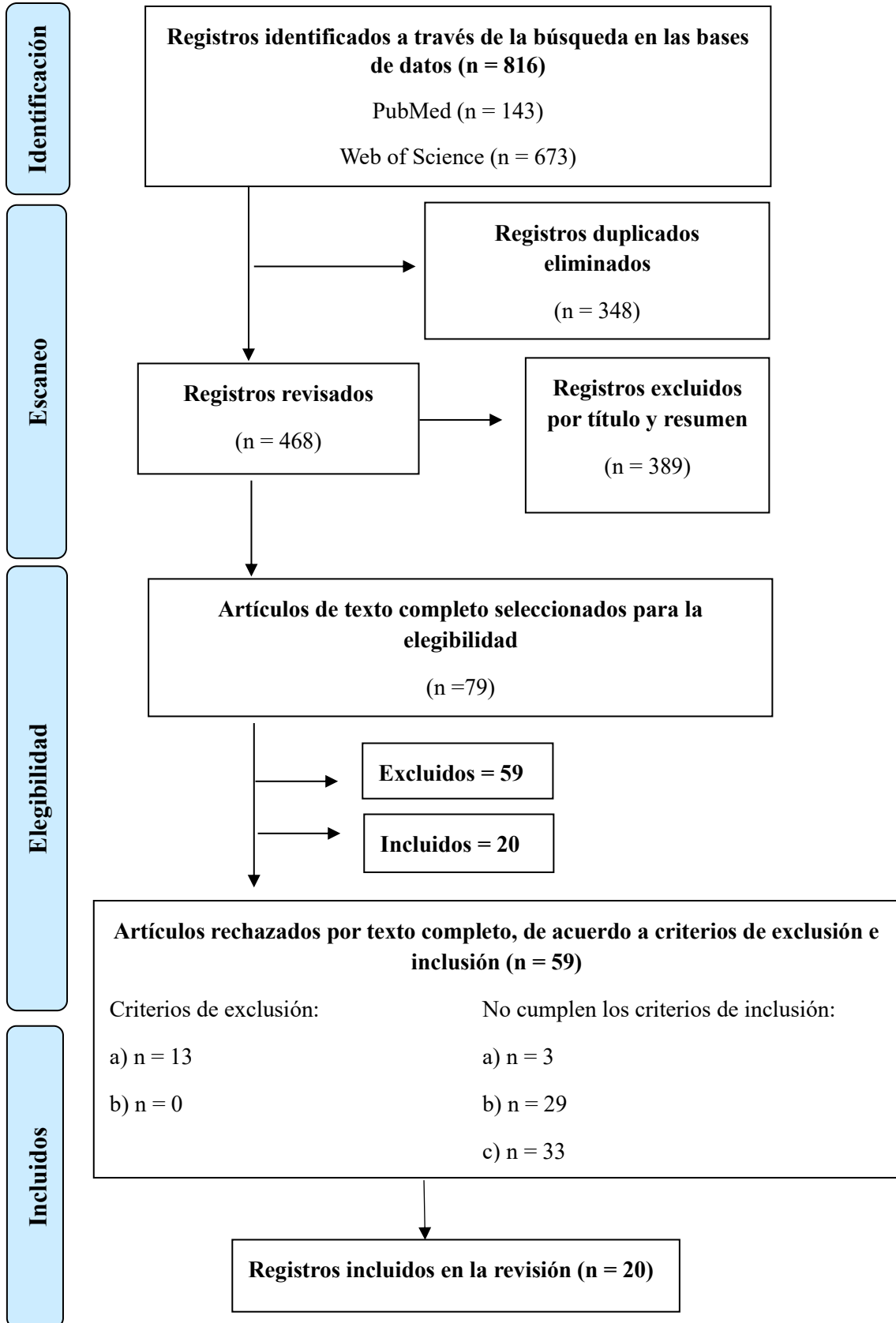
Recogida y Análisis de Datos

Se utilizó el software Mendeley Desktop versión 2.112.0 para organizar y gestionar los artículos analizados, facilitando la selección y el manejo de artículos utilizados en esta revisión y permitió la construcción de un diagrama de flujo que presenta las distintas fases del proceso de selección de los artículos.

Respecto al análisis de la información de cada investigación seleccionada, se realizó una lectura detallada, considerando siempre el objetivo del estudio. Posteriormente, se creó una tabla-resumen que detalla, para cada investigación, el objetivo principal, la muestra, el tipo de diseño, la metodología y los resultados de los estudios incluidos en la presente revisión (Tabla 1).

Figura 1

Diagrama de flujo del procedimiento de búsqueda de la literatura



Resultados

Características de los participantes

Los participantes de los estudios incluidos en esta revisión sistemática se detallan en la Tabla 1. Se caracterizan por una amplia diversidad en cuanto a edad, género y contexto. Se incluyeron tanto participantes humanos como animales.

En términos generales, los participantes fueron adultos con una edad media que osciló entre los 20 y los 56 años, incluyendo tanto hombres como mujeres. El tamaño de la muestra varió considerablemente, desde pequeños grupos de menos de 30 participantes hasta muestras grandes de más de 1000.

En cuanto a las circunstancias de los participantes, también hay diversidad, incluyendo personas con trastornos por consumo de sustancias, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), Esclerosis Múltiple, VIH positivo, trastornos relacionados con anfetaminas, consumidores de anfetaminas y controles sanos. Los participantes procedieron de diferentes partes del mundo, incluyendo Europa, América y Asia.

Respecto a los animales, se utilizaron diversas especies y cepas de ratas y ratones, de diferentes edades y pesos, tales como ratas Sprague-Dawley, ratones ICR, ratones C57BL/6J, ratas Wistar, ratones PTN +/+ y PTN -/- y ratones Kunming. También se incluyeron estudios con ratones transgénicos knock-out y de tipo salvaje. Las muestras de animales fueron tanto machos como hembras y se realizaron en laboratorios controlados donde se les administraron diferentes dosis de anfetaminas para investigar sus efectos en la cognición y el comportamiento.

Diseño de los estudios

Once de los veinte estudios han utilizado un diseño transversal (Gonçalves et al., 2015; Gramage et al., 2013; Hulka et al., 2013; Long et al., 2017; McKenna et al., 2016; Osman et al., 2022; Tang et al., 2015; Tumayhi et al., 2023; Van Der Meer et al., 2014; Vicente-Rodríguez et al., 2016; Zhou et al., 2023), recopilando datos en un solo punto para analizar la relación entre el consumo de anfetaminas y sus efectos cognitivos y conductuales. Ocho estudios fueron longitudinales (Arroyo-García et al., 2020; Brynte et al., 2023; Chiu et al., 2014; Costa et al., 2014; Miner et al., 2017; Morrow &

Rosehart, 2015; North et al., 2013; Sherrill & Gulley, 2018), permitiéndoles observar cambios a lo largo del tiempo, desde la administración de las anfetaminas hasta ver sus efectos a largo plazo. Además uno de los estudios utilizó un diseño retrospectivo de cortes, analizando la Base de Datos Nacional de Investigación del Seguro Nacional de Salud, NHIRD (Tzeng et al., 2020).

Instrumentos principales de medida

Los instrumentos utilizados fueron pruebas neurológicas, de salud mental y pruebas conductuales para evaluar el comportamiento de los ratones.

Para evaluar la cognición, se utilizaron la Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS-III) (Brynte et al., 2023; Van Der Meer et al., 2014) y la Batería Neuropsicológica Computarizada de Cambridge (CANTAB) (Brynte et al., 2023; Tang et al., 2015). Además, se emplearon pruebas específicas de funciones cognitivas como la Lista de Aprendizaje Verbal de California (CVLT-II) (Tang et al., 2015) y la Prueba de Aprendizaje Verbal (WLT) (Van Der Meer et al., 2014).

Para medir la atención, se utilizaron el Test de Ejecución Continua (TMT) (Tang et al., 2015) y el Test de Stroop (Tang et al., 2015). La función ejecutiva se evaluó mediante el Test de Precisión de Purdue (Tang et al., 2015), la Tarea Continua de Rendimiento Atencional (CPT-AX) (Van Der Meer et al., 2014) y la Tarea de Fluidez Verbal con Letras y Categorías (DFAR) (Van Der Meer et al., 2014). Además, se empleó la Prueba de Denominación de Boston (NAART) para evaluar el lenguaje (Tang et al., 2015).

En cuanto a la salud mental, se utilizaron diversas escalas de calificación, incluyendo la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HDRS) (Osman et al., 2022), la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) (Osman et al., 2022), la Escala de Evaluación Positiva y Negativa de los Síntomas (PANSS) (Van Der Meer et al., 2014) y la Escala de Calificación de Síntomas Autistas (ASRS) (Brynte et al., 2023). También se emplearon la Escala de Regulación Emocional de Dificultades (DERS-16) (Brynte et al., 2023), el Inventario de Uso y Abuso de Drogas (DUDIT-E) (Brynte et al., 2023), la Escala de Calificación de Trastornos del Movimiento Inducidos por Antipsicóticos (MADRS) (Brynte et al., 2023), la Escala de Esperanza de

Levenshtein (LDH) (Brynte et al., 2023) y la Prueba de Dependencia de Nicotina de Fagerström (FTND) (Brynte et al., 2023).

En cuanto a las pruebas conductuales que evaluaron el comportamiento de los ratones se incluyeron Laberinto en Y (Costa et al., 2014; Gramage et al., 2013; Vicente-Rodríguez et al., 2016), la Prueba de Evitación Pasiva (Gramage et al., 2013), el Laberinto en Cruz Elevado (Gonçalves et al., 2015; Gramage et al., 2013), la Prueba de Natación Forzada (Gramage et al., 2013) y los Estudios de Potenciación a Largo Plazo (LTP) para evaluar la actividad y la ansiedad de los roedores (Gramage et al., 2013).

Además, se utilizó el Test de Campo Abierto (Gonçalves et al., 2015; Sherrill & Gulley, 2018) para evaluar la actividad locomotora y la ansiedad de los ratones. Se emplearon también la Tarea de Reconocimiento de Objetos Nuevos (NORt) (Arroyo-García et al., 2020; Costa et al., 2014; Long et al., 2017; North et al., 2013) y el Test de Reconocimiento de Lugares y Objetos Nuevos (Chiu et al., 2014), para evaluar la memoria espacial y la cognición.

Tipo de intervención

Se emplearon diferentes tipos de intervención en los estudios. En cuanto a los participantes humanos, se llevaron a cabo comparaciones entre grupos de individuos, incluyendo consumidores de drogas y controles no consumidores (Hulka et al., 2013; Osman et al., 2022; Tang et al., 2015), pacientes con trastornos específicos y controles sanos (Brynte et al., 2023; Tzeng et al., 2020; Van Der Meer et al., 2014; Zhou et al., 2023) e individuos fallecidos por consumo de drogas y fallecidos sin relación con drogas (Tumayhi et al., 2023). En cuanto a los participantes animales, se les administró diferentes tipos de anfetaminas en distintas dosis, en concreto: anfetaminas (Arroyo-García et al., 2020; Gramage et al., 2013; Sherrill & Gulley, 2018; Vicente-Rodríguez et al., 2016), metanfetaminas (Chiu et al., 2014; McKenna et al., 2016; Miner et al., 2017; North et al., 2013), MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina (Costa et al., 2014), memantina (Long et al., 2017), metilfenidato de liberación prolongada (MAS-XR) (Morrow & Rosehart, 2015), Fenciclidina (Gonçalves et al., 2015) y MTPT (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) (Costa et al., 2014), realizando la comparación con el grupo control al que no se le administraba nada o únicamente solución salina.

Relación entre el consumo de anfetaminas y el deterioro cognitivo

Los 20 estudios analizados confirman la existencia de una relación entre el consumo o adicción a las anfetaminas y el desarrollo de deterioro cognitivo.

La mayoría de los estudios (Arroyo-García et al., 2020; Chiu et al., 2014; Costa et al., 2014; Gonçalves et al., 2015; Long et al., 2017; McKenna et al., 2016; North et al., 2013; Sherrill & Gulley, 2018; Tang et al., 2015; Tumayhi et al., 2023; Tzeng et al., 2020; Vicente-Rodríguez et al., 2016) sugieren que la exposición a anfetaminas tiene efectos negativos en la memoria y en el aprendizaje, así como cambios en la función cognitiva y la plasticidad sináptica, tanto a largo como a corto plazo, especialmente en los participantes con Trastornos por Consumo de Sustancias (TUS) o Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) con TUS. Son déficits cognitivos significativos, claramente observables en diferentes áreas del cerebro, como el hipocampo, la corteza prefrontal y el estriado. Estos estudios sugieren que los efectos neurotóxicos de las anfetaminas pueden ser ocasionados por varios mecanismos subyacentes, como la muerte neuronal, la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la alteración de la plasticidad sináptica. Algunos estudios (Long et al., 2017; Vicente-Rodríguez et al., 2016) también muestran que ciertos tratamientos pueden tener efectos neuroprotectores y mejorar la función cognitiva en animales expuestos a las anfetaminas.

Varios estudios evidencian que las anfetaminas pueden influir negativamente en el comportamiento, con síntomas de TDAH, ansiedad, cambios en la percepción del color y un mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos (Brynte et al., 2023; Chiu et al., 2014; Sherrill & Gulley, 2018; Tang et al., 2015; Tumayhi et al., 2023; Tzeng et al., 2020). Estos estudios sugieren que estos efectos conductuales podrían estar asociados con cambios en los sistemas de neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina, así como con las modificaciones en la estructura y función cerebral.

Algunos estudios muestran que las anfetaminas pueden alterar los niveles de neurotransmisores en el cerebro, como la dopamina, la serotonina y los ácidos grasos omega-3 (McKenna et al., 2016; Tang et al., 2015; Tumayhi et al., 2023). Estos cambios neuroquímicos pueden estar relacionados con los efectos negativos en la memoria, aprendizaje y comportamiento. Se observaron también efectos adversos en la sustancia

blanca, relacionados con un deterioro en el rendimiento cognitivo (Tang et al., 2015), lo que sugiere una asociación entre la neuroinflamación y neurotoxicidad inducidas por anfetaminas con enfermedades neurológicas como la demencia (Tumayhi et al., 2023).

En cuanto a los efectos a largo plazo varias investigaciones sugieren que el uso de anfetaminas podría tener efectos persistentes en el cerebro y la función cognitiva, incluso después de detener el consumo (Costa et al., 2014; McKenna et al., 2016; North et al., 2013; Sherrill & Gulley, 2018; Tang et al., 2015; Tzeng et al., 2020). Estos efectos pueden ser especialmente graves en individuos expuestos a las anfetaminas durante la adolescencia (Costa et al., 2014; Sherrill & Gulley, 2018).

Tabla 1*Características de los estudios*

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Arroyo-García et al., (2020), México.	Determinar el daño causado por la AMPH en el hipocampo en un modelo de adicción e investigar el efecto duradero de la sensibilización a la AMPH sobre la morfología neuronal.	58 ratas Sprague-Dawley macho adultas (250-350 g).	<i>Escenario:</i> dos condiciones: (1) ratas con administración de D-AMPH (5 diferentes dosis); (2) ratas con administración de solución salina (control). <i>Diseño:</i> estudio longitudinal. <i>Instrumento:</i> NORt, método estereológico, análisis morfológico de las dendritas, tinción, evaluación del estrés oxidativo e inmunohistoquímica. <i>Duración:</i> no se especifica.	La sensibilización a la AMPH deteriora la memoria a corto y largo plazo, genera déficits en los procesos de aprendizaje y memoria, produce muerte neuronal en el subcampo CA1 del hipocampo, también una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo en la formación del hipocampo, gliosis y reducción de la comunicación sináptica, lo que afecta a los procesos de memoria.

Nota. AMPH: *anfetamina*; NORt: *Prueba de Reconocimiento de Objetos Nuevos*.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Brynte et al., (2023), Suecia.	Comparar el funcionamiento ejecutivo y la función neurocognitiva entre participantes con TDAH y TDAH + TUS y explorar los posibles mecanismos del efecto terapéutico mediante la evaluación de un efecto dosis-respuesta del OROS-MPH sobre los déficits neurocognitivos centrales observados en el TDAH y TUS.	56 participantes: 16 con TDAH (10 mujeres, 6 hombres; edad media=34,6 años), 19 TDAH+TUS (9 mujeres, 10 hombres; edad media=41,9) y 21 controles sanos (9 mujeres, 12 hombres; edad media=34,6) de clínicas relevantes en Estocolmo.	<p><i>Escenario:</i> tres condiciones: (1) individuos con TDAH + TUS; (2) individuos con solo TDAH; (3) controles sanos.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio longitudinal.</p> <p><i>Instrumento:</i> DIVA 2.0, entrevistas con familiares, WAIS-IV, entrevista clínica estructurada DSM-IV/V, mini entrevista neuropsiquiátrica internacional DSM-IV/5, ASRS, DERS-16, DUDIT-E, MADRS, LDH, FTND, CANTAB, SWM, SST, RVP.</p> <p><i>Duración:</i> entre agosto 2015 y diciembre 2019.</p>	Los participantes con TDAH+TUS presentan déficits neurocognitivos más graves y más síntomas de TDAH autodeclarados en comparación con los participantes con TDAH (peor inhibición motora, memoria de trabajo espacial, SWM y síntomas de TDAH más graves).

Nota. TDAH+TUS: TDAH + trastorno por consumo de sustancias (anfetaminas); OROS-MPH: medicamento estimulante para tratar el TDAH; DIVA 2.0: Entrevista Diagnóstica del TDAH en Adultos; WAIS-IV: Escala de inteligencia de Wechsler para adultos; ASRS: Escala de Autoinforme sobre TDAH en adultos; DERS-16: Escala de Dificultades en Regulación Emocional; DUDIT-E: Prueba de identificación de trastornos por uso de drogas-ampliada; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; LDH: Entrevista sobre la historia de consumo de alcohol durante la vida; FTND: Prueba de Fagerström de dependencia de la nicotina; CANTAB: Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge; SWM: Tarea de memoria de trabajo espacial; SST: Tarea de Señales de Parada; RVP: Procesamiento rápido de información visual.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Chiu et al., (2014), Taiwán.	Examinar los efectos neurotóxicos y conductuales de la exposición a atracones de MA en ratones.	Ratones ICR macho (8-9 semanas, 33-40 g).	<p><i>Escenario:</i> dos condiciones: (1) ratones con administración de MA; (2) ratones con administración de solución salina (control).</p> <p><i>Diseño:</i> estudio longitudinal.</p> <p><i>Instrumento:</i> Test de Reconocimiento de Lugares y Objetos Nuevos, Test de Interacción Social, Test de Construcción de Nidos.</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	<p>La exposición a atracones de MA, que produce daños en los terminales dopaminérgicos, provoca alteraciones significativas y persistentes en la memoria de reconocimiento y cambios en el comportamiento, incluyendo alteraciones cognitivas y déficits sociales, así como una mayor sensibilidad a las respuestas inducidas por el compuesto alucinógeno DOI. Además, se asocia con alteraciones en los receptores 5-HT_{2A} vinculados a la esquizofrenia.</p>

Nota. MA: metanfetamina; Receptores 5-HT_{2A}: receptores de serotonina supuestamente implicados en la psicosis; DOI: (2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina) antagonista alucinógeno del anterior receptor.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Costa et al., (2014), Italia.	Investigar el efecto de la administración crónica de MDMA durante la adolescencia en la neuroinflamación, el comportamiento y el deterioro cognitivo inducidos por MTPT en ratones adultos.	Ratones macho C57BL/6J (20-23g).	<p><i>Escenario:</i> cuatro condiciones: (1) ratones con solo administración de MDMA; (2) ratones con solo administración de MTPT; (3) ratones con administración de MDMA y MTPT; (4) ratones con vehículo (control).</p> <p><i>Diseño:</i> estudio longitudinal.</p> <p><i>Instrumento:</i> NOR, Evaluación del Comportamiento de Alternancia Espontánea en un Laberinto Y.</p> <p><i>Duración:</i> 13 semanas.</p>	<p>La administración crónica de MDMA a ratones adolescentes, exacerba la neuroinflamación en el hipocampo y el deterioro cognitivo inducido por el MPTP.</p> <p>Los ratones tratados con MDMA mostraron un deterioro persistente en la tarea de reconocimiento de objetos novedosos tras la interrupción del tratamiento. Además, el deterioro cognitivo inducido por MPTP fue agravado por el tratamiento previo con MDMA. El abuso de MDMA y otras drogas relacionadas durante la adolescencia, aparte de ser crítico para el desarrollo de la adicción, puede empeorar la función cognitiva.</p>

Nota. MDMA: 3,4-metilendioxi metanfetamina (“éxtasis”); MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, neurotoxina utilizada para inducir cambios similares a los observados en la enfermedad de Parkinson; NOR: Prueba de Reconocimiento de Objetos Nuevos.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Gonçalves et al., (2015), Brasil.	Investigar los efectos farmacológicos de la administración crónica de Fen en conductas cognitivas y no cognitivas, específicamente en los procesos de memoria y ansiedad en ratas.	Ratas Wistar macho adultas (250-300g).	<p><i>Escenario:</i> dos condiciones: (1) ratas con administración crónica de Fen (3 diferentes dosis); (2) ratas con vehículo (control).</p> <p><i>Diseño:</i> estudio transversal.</p> <p><i>Instrumento:</i> Test de Campo Abierto, Tarea de Reconocimiento de Objetos, Laberinto en Cruz Elevado.</p> <p><i>Duración:</i> 14 días.</p>	La administración crónica de Fen deteriora la memoria e induce efectos ansiógenos en las ratas. El deterioro de la memoria de habituación en el campo abierto y las dosis más altas de Fen generan déficits de memoria a corto y largo plazo en la tarea de reconocimiento de objetos.

Nota. Fen: *Fenproporex* (anorexígeno a base de anfetaminas).

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Gramage et al., (2013), España.	Determinar los efectos del tratamiento con anfetamina durante la adolescencia en el comportamiento y la plasticidad sináptica, así como su capacidad para causar cambios plásticos a largo plazo en el hipocampo y otros trastornos del comportamiento asociados con el abuso de anfetaminas, como la ansiedad y la depresión. Investigar la implicación de la PTN en la modulación de los efectos de la anfetamina.	Ratones macho PTN +/+ y PTN -/-.	<p><i>Escenario:</i> dos condiciones: (1) ratones administrados con anfetaminas; (2) ratones administrados con solución salina.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio transversal.</p> <p><i>Instrumento:</i> Test de Evitación Pasiva, Laberinto en Y, Laberinto en Cruz Elevado, Prueba de Natación Forzada, estudios LTP.</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	El tratamiento periadolescente con anfetamina en ratones provoca una alteración transitoria del aprendizaje y memoria en ausencia de PTN endógena. Además, este tratamiento provoca cambios estables a largo plazo en la plasticidad sináptica del hipocampo en ratones de tipo salvaje (PTN +/+), sugiriendo que la PTN podría desempeñar un papel importante en la mediación de los efectos de la anfetamina en la plasticidad sináptica y el comportamiento durante la adolescencia.

Nota. PTN: pleiotrofina, una citocina con importante papel en la modulación de la plasticidad sináptica cuyos niveles de expresión están regulados significativamente por la administración de anfetaminas; PTN +/+: ratones normales de tipo salvaje. PTN -/-: ratones genéticamente deficientes en PTN; LTP: potenciación a largo plazo.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Hulka et al., (2013), Suiza.	Evaluar la relación entre el consumo ocasional de cocaína y anfetaminas y la alteración de la visión cromática azul-amarilla, así como su asociación con el rendimiento cognitivo.	146 individuos de Zúrich, 47 consumidores ocasionales de cocaína (39 hombres, 8 mujeres; edad media=27,21 años), 29 consumidores dependientes de cocaína (22 hombres, 7 mujeres; edad media=35,90 años), 23 consumidores de MDMA (22 hombres, 1 mujer; edad media=23,22) y 47 controles, individuos sin estimulantes (39 hombres, 8 mujeres; edad media=26,85 años).	<i>Escenario:</i> 4 condiciones: (1) consumidores ocasionales de cocaína; (2) consumidores dependientes de cocaína; (3) consumidores de MDMA; (4) controles, individuos sin consumo de psicoestimulantes. <i>Diseño:</i> estudio transversal. <i>Instrumento:</i> LD-15, RAVLT. <i>Duración:</i> no se especifica.	El consumo de drogas estimulantes que afectan el sistema dopaminérgico, especialmente en consumidores de cocaína, se asocia con una mayor incidencia de trastornos en la visión del color. Estos cambios visuales están asociados a una disminución del rendimiento en el aprendizaje verbal y la memoria, sugiriendo que las alteraciones dopaminérgicas retinianas y cerebrales podrían estar relacionadas.

Nota. LD-15: Prueba de Color Lanthony Desaturado D-15; RALVT: Prueba de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Long et al., (2017), China	Investigar el efecto de la METH en los déficits de la función cognitiva y determinar los efectos neuroprotectores de la MEM en el deterioro de la memoria inducido por la METH.	Ratones macho Kunming (peso 20-25g, 8-10 semanas).	<p><i>Escenario:</i> 4 condiciones: (1) ratones administrados solo con solución salina; (2) ratones administrados solo con MEM (2 dosis diferentes); (3) ratones administrados solo con METH (2 dosis diferentes); (4) ratones administrados con MEM y METH (dos dosis diferentes).</p> <p><i>Diseño:</i> estudio transversal.</p> <p><i>Instrumento:</i> NORt</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	La administración repetida de METH induce déficits cognitivos a largo plazo. Sin embargo, el pretratamiento con MEM produjo efectos neuroprotectores significativos, probablemente a través de un mecanismo anti-apoptótico. El MEM podría ser un agente terapéutico eficaz para tratar los déficits cognitivos asociados al abuso de derivados anfetamínicos.

Nota. METH: metanfetamina; MEM: memantina; NORt: Prueba de Reconocimiento de Objetos Nuevos.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
McKenna et al., (2016), EEUU	Caracterizar los efectos a largo plazo de la exposición a dosis altas de METH en la microestructura del cerebro en ratones, utilizando DTI in vivo.	27 ratones macho de un fondo genético C57BL/6 x DBA (BDF1).	<i>Escenario:</i> dos condiciones: (1) ratones administrados con METH; (2) ratones administrados con solución salina. <i>Diseño:</i> estudio transversal. <i>Instrumento:</i> imágenes de DTI. <i>Duración:</i> 4-5 meses.	La exposición a METH produce cambios duraderos y específicos en la microestructura cerebral, caracterizados por un aumento de la FA y una disminución de la MD, lo que afecta a la función neuronal y la conectividad cerebral.

Nota. METH: metanfetamina; DTI: imágenes con tensor de difusor; FA: anisotropía fraccional; MD: respuesta de difusividad media.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Miner et al., (2017), EE.UU.	Investigar la regulación de TAAR1 de la neurotoxicidad inducida por la MA a ratones.	Ratones transgénicos knock-out y de tipo salvaje.	<p><i>Escenario:</i> 2 condiciones: (1) ratones administrados solo con solo solución salina; (2) ratones con un régimen neurotóxico de 4 inyecciones intraperitoneales de MA.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio longitudinal.</p> <p><i>Instrumento:</i> detección electroquímica (HPLC-ED), transponedor de temperatura.</p> <p><i>Duración:</i> no especificado.</p>	<p>La activación de TAAR1 potencia la hipotermia inducida por MA y proporciona neuroprotección contra la neurotoxicidad inducida por la MA, con efectos sostenidos hasta una semana después de la administración. Estos hallazgos sugieren que la activación de TAAR1 podría ser una estrategia terapéutica para la adicción a la MA y otras enfermedades neurodegenerativas.</p>

Nota. TAAR1: receptor 1 asociado a las aminas traza; MA: metanfetamina.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Morrow et al., (2015), Alemania.	Determinar si la mezcla de sales de MAS-XR tiene el potencial de mejorar el deterioro de la VP en participantes con EM.	52 participantes diagnosticados con EM. 18 administrados con 5 mg de MAS-XR (4 hombres, 14 mujeres; edad media=49,4 años), 20 administrados con 10 mg de MAS-XR (5 hombres, 15 mujeres; edad media=42,2 años) y 14 administrados con placebo (6 hombres, 8 mujeres; edad media=46,5 años).	<i>Escenario:</i> 2 condiciones: (1) individuos administrados con MAS-XR (2 diferentes dosis); (2) individuos administrados con placebo. <i>Diseño:</i> estudio longitudinal. <i>Instrumento:</i> SMDT, PASAT. <i>Duración:</i> no especificado.	Se observó que el MAS-XR en una dosis de 10 mg mejora significativamente el rendimiento de la VP de los individuos, en comparación con el inicio del estudio. Esto sugiere un posible tratamiento para participantes con EM que presentan deterioro en la VP.

Nota. MAS-XR: *anfetamina de liberación prolongada*; VP: *velocidad de procesamiento*; EM: *esclerosis múltiple*; SDMT: *Test de símbolos y dígitos*; PASAT: *Prueba de Adición en Serie Auditiva Estimulada*.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
North et al., (2013), EE.UU.	Comprobar si un régimen neurotóxico repetido de exposición a METH en ratones adolescentes disminuye la plasticidad sináptica del hipocampo y produce un déficit en la memoria a corto plazo.	Ratones macho C57BL/6J (4-5 semanas de edad).	<p><i>Escenario:</i> 2 condiciones: (1) ratones administrados con solución salina (control); (2) ratones administrados con METH.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio longitudinal.</p> <p><i>Instrumento:</i> NOR, NSR.</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	<p>La exposición crónica a METH en modelos animales de adicción puede provocar déficits cognitivos duraderos. Tras el periodo de abstinencia, los ratones expuestos a METH exhiben déficits en la memoria espacial y una disminución en la neurotransmisión del hipocampo. Esto sugiere que las consecuencias nocivas de la exposición neurotóxica a METH en la memoria a corto plazo y la neurotransmisión del hipocampo se manifiestan durante el período de abstinencia de drogas.</p>

Nota. METH: metanfetamina; NOR: Prueba de Reconocimiento de Objetos Nuevos; NSR: Evaluación de la memoria espacial y reconocimiento.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Osman et al., (2022), Arabia Saudita.	Evaluar los efectos del consumo de anfetaminas en el funcionamiento cognitivo de consumidores en Arabia Saudí, investigando su posible impacto negativo y la relación entre la duración y la cantidad de anfetaminas consumidas sobre el rendimiento cognitivo.	50 participantes varones consumidores de anfetaminas (media de edad=30,9 años) y 50 controles varones no consumidores de anfetaminas (media de edad=36 años).	<p><i>Escenario:</i> 3 condiciones: (1) participantes anfetamino-dependientes; (2) participantes actualmente abstinentes; (3) participantes controles.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio transversal.</p> <p><i>Instrumento:</i> entrevista, ACE, HDRS, HAM-A.</p> <p><i>Duración:</i> entre julio y diciembre de 2019.</p>	Se confirmó que el abuso prolongado de anfetaminas afecta negativamente a todos los dominios del funcionamiento cognitivo, incluyendo atención, memoria, fluidez, lenguaje y funcionamiento visoespacial. El consumo intenso y prolongado se asoció con un peor rendimiento cognitivo, mientras que el uso en dosis bajas no.

Nota. ACE: Examen Cognitivo de Addenbrooke; HDRS: Escala de Hamilton para la Depresión; HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Sherrill et al., (2018), EE.UU.	Investigar si la exposición a la AMPH durante la adolescencia produce cambios duraderos en el comportamiento y la actividad neuronal del PFC en la adultez.	96 ratas macho Sprague-Dawley adolescentes.	<p><i>Escenario:</i> 2 condiciones: (1) ratones administrados con solución salina; (2) ratones administrados con AMPH.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio longitudinal.</p> <p><i>Instrumento:</i> Test de Campo Abierto.</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	La exposición a la AMPH durante la adolescencia produce efectos duraderos en el comportamiento y el cerebro, vinculados a adaptaciones permanentes en el sistema de dopamina mesocorticolímbico. Estas adaptaciones pueden generar una mayor respuesta al fármaco durante la edad adulta.

Nota. AMPH: *anfetamina*; PFC: *corteza prefrontal medial*.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Tang et al., (2015), Canadá.	Examinar los cambios neuroanatómicos y cognitivos en usuarios consumidores de psicoestimulantes y que además padecen VIH, utilizando DTI.	21 individuos con historia de uso de psicoestimulantes y VIH positivo (14 hombres, 7 mujeres; edad media=37,5 años) y 22 controles (13 hombres, 9 mujeres; edad media=39,55 años).	<i>Escenario:</i> 2 condiciones: (1) individuos consumidores; (2) individuos control. <i>Diseño:</i> estudio transversal. <i>Instrumento:</i> NAART, TMT, Test de Precisión de Purdue, CVLT-II, Test de Stroop, CANTAB. <i>Duración:</i> no se especifica.	El uso de psicoestimulantes en personas VIH positivo se asoció con una disminución de la integridad de la sustancia blanca, lo que predijo un peor rendimiento cognitivo. Se observó un efecto aditivo entre el VIH y el consumo de psicoestimulantes en el deterioro cognitivo y la integridad de la sustancia blanca.

Nota. VIH: *Virus de la Inmunodeficiencia Humana*; DTI: *imágenes con tensor de difusor*; NAART: *Prueba de Lectura para Adultos de América del Norte*; TMT: *test del trazo*; CVLT-II: *Prueba de Aprendizaje Verbal de California II*; CANTAB: *Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge*.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Tumayhi et al., (2023), Arabia Saudita.	Investigar el perfil químico del cerebro en muertes relacionadas con la anfetamina y la posibilidad de neurotoxicidad.	18 personas fallecidas por casos relacionados con anfetaminas (entre 21 y 44 años) y 6 controles, individuos fallecidos sin relación con drogas (entre 20 y 56 años).	<i>Escenario:</i> 2 condiciones: (1) individuos fallecidos por casos relacionados con anfetaminas; (2) individuos fallecidos sin relación con drogas (control). <i>Diseño:</i> estudio transversal. <i>Instrumento:</i> OTARR, CTD. <i>Duración:</i> no se especifica.	Se encontró una asociación entre el abuso de anfetaminas y la alteración en los niveles de ácidos grasos omega-3 en el cerebro, sugiriendo un posible vínculo neuroinflamación y neurotoxicidad. Además, se identificaron siete compuestos químicos comunes en los casos de fallecimiento relacionados con anfetaminas, algunos de los cuales podrían afectar negativamente la función cerebral y están asociados con enfermedades neurológicas y trastornos mentales, como demencia, depresión mayor, Parkinson, Alzheimer, Trastorno Autista.

Nota. OTARR: Sistema de Solicitudes y Resultados de Análisis Toxicológicos en Línea; CTD: Base de datos de toxicogenómica comparativa.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Tzeng et al., (2020), Taiwán.	Investigar la asociación entre los ARD y el riesgo de desarrollar demencia.	68.300 individuos entre enero 2000 y diciembre de 2015 de la NHIRD, 17.075 individuos con ARD (11.992 hombres, 5.083 mujeres; edad media= 43.85) y 51.225 individuos controles sin ARD (35.976 hombres, 15.249 mujeres; edad media= 44.12).	<p><i>Escenario:</i> 2 condiciones: (1) individuos con ARD; (2) individuos controles sin ARD.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio retrospectivo de cohortes.</p> <p><i>Instrumento:</i> NHIRD (base de datos en la que está disponible el CCI), CCI.</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	<p>Los participantes con ARD, tanto el trastorno por consumo de anfetaminas como el trastorno psicótico inducido por anfetaminas, tienen un riesgo casi cinco veces mayor de desarrollar demencia en comparación con aquellos que no tienen ARD. Esto sugiere que el uso de anfetaminas podría afectar notablemente la salud mental a largo plazo, incluso después de cesar el consumo.</p>

Nota. ARD: trastornos relacionados con anfetaminas; NHIRD: Base de Datos Nacional de Investigación del Seguro Nacional de Salud;

CCI: Índice de Comorbilidad de Charlson.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Van Der Meer et al., (2014), Países Bajos.	Examinar si la frecuencia y recurrencia del consumo de estimulantes se asocian con el funcionamiento cognitivo y si estas asociaciones difieren entre los participantes psicóticos, sus hermanos no afectados y los controles.	2691 individuos del GROUP, 1077 con trastorno psicótico no afectivo (818 hombres, 259 mujeres; edad media=27,7 años), 1032 hermanos (474 hombres, 558 mujeres; edad media=27,8 años) y 582 controles sanos (267 hombres, 315 mujeres; edad media=30,5 años).	<p><i>Escenario:</i> 3 condiciones: (1) individuos con trastorno psicótico no afectivo; (2) hermanos no afectados de los participantes con psicosis no afectiva; (3) controles sanos.</p> <p><i>Diseño:</i> estudio transversal.</p> <p><i>Instrumento:</i> WLT, CPT-AX, WAIS-III, DFAR, BFRT, PANSS, CAPE, CIDI.</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	El uso frecuente de estimulantes afecta la cognición en participantes con psicosis no afectiva, sus hermanos no afectados y controles sanos. Aquellos con antecedentes de consumo frecuente mostraron un deterioro significativo en memoria verbal, mientras que los consumidores recientes presentaron deterioro en la memoria verbal, conocimiento adquirido y velocidad de procesamiento. Los déficits cognitivos dependen de la frecuencia de consumo, sin observarse en consumidores puntuales y siendo moderados en los consumidores frecuentes.

Nota. GROUP: Estudio de Riesgo Genético y Resultado de la Psicosis; WLT: Tarea de aprendizaje de palabras; CPT-AX: versión AX del Test de Ejecución Continua; WAIS-III: Escala de inteligencia de Wechsler para adultos; DFAR: Test de Reconocimiento Facial de las Emociones; BFRT: Tarea de Reconocimiento Facial de Benton; PANSS: Escala de Síntomas Positivos y Negativos; CAPE: Evaluación Comunitaria de las Experiencias Psíquicas; CIDI: Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Vicente-Rodríguez et al., (2016), España.	Investigar el papel de la MK en la neuroinflamación inducida por anfetamina y su relación con los déficits cognitivos.	Ratones MK $-/-$ y WT.	<p><i>Escenario:</i> 2 condiciones; (1) ratones administrados con anfetamina; (2) ratones administrados con solución salina (control).</p> <p><i>Diseño:</i> estudio transversal.</p> <p><i>Instrumento:</i> laberinto en Y.</p> <p><i>Duración:</i> no se especifica.</p>	<p>MK es un nuevo regulador de la neuroinflamación de manera dependiente del estímulo y la región cerebral. MK limita la neuroinflamación estriatal inducida por anfetaminas. En ratones periaolescentes sin MK, el tratamiento con anfetaminas resultó en una interrupción transitoria de los procesos de aprendizaje y memoria. Esto sugiere que la ausencia de regulación de MK sobre la neuroinflamación en el estriado, podría estar relacionada con la interrupción observada en los procesos de aprendizaje y memoria tras la administración de anfetaminas durante la periaolescencia.</p>

Nota. MK: Midkina; MK $-/-$: ratones transgénicos que no producen la proteína MK; WT: ratones de tipo salvaje.

Tabla 1 (Continúa)

Estudio (referencia, país)	Objetivo principal	Participantes	Método (diseño del estudio, instrumentos, duración)	Resultados
Zhou et al., (2023), China.	Examinar la asociación entre el rendimiento cognitivo y la microestructura de la sustancia blanca en participantes con MUD.	88 participantes con MUD y sanos.	<i>Escenario:</i> 2 condiciones; (1) participantes con MUD; (2) controles sanos. <i>Diseño:</i> estudio transversal. <i>Instrumento:</i> MCCB, DTI. <i>Duración:</i> no se especifica.	Se demostró que el MUD se asociaba con diversos déficits cognitivos y alteraciones en la microestructura del SLF, específicamente en AD, MD y RD. Estos cambios están asociados con déficits en la velocidad de procesamiento y resolución de problemas.

Nota. MUD: Trastorno por Consumo de Metanfetamina; MCCB: Batería Cognitiva de Consenso MATRICS; DTI: imágenes de difusión tensorial; SLF: Fascículo Longitudinal Superior; AD: anisotropía fraccional; MD: difusividad media; RD: difusividad radial.

Discusión

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue investigar la relación entre el consumo de anfetaminas y el deterioro cognitivo, examinando el riesgo de desarrollar problemas cognitivos y demencia en la vejez. La revisión de la literatura de los últimos 10 años evidencia que el consumo de anfetaminas está asociado al deterioro cognitivo, provocando déficits en áreas como memoria, atención, funciones ejecutivas y cognición social. Los principales hallazgos pueden resumirse en cuatro. El primero confirma la relación entre el consumo crónico de anfetaminas y el riesgo de deterioro cognitivo en áreas como memoria, atención y funciones ejecutivas. Dicha asociación se observa a corto plazo (alteraciones temporales) y a largo plazo (Arroyo-García et al., 2020; Gonçalves et al., 2015; Long et al., 2017; McKenna et al., 2016; North et al., 2013; Osman et al., 2022; Sherrill & Gulley, 2018), incluso después de cesar el consumo (Tzeng et al., 2020), y en el desarrollo de demencia en la vejez (Tumayhi et al., 2023; Tzeng et al., 2020). Estos efectos afectan negativamente a diversas áreas de la memoria. Específicamente, la memoria de trabajo mostró peor inhibición motora y memoria de trabajo espacial (Brynte et al., 2023), mientras que la exposición a atracones de metanfetamina produce alteraciones significativas y persistentes en la memoria de reconocimiento (Chiu et al., 2014). Además, la administración crónica de Fenproporex en ratas deteriora la memoria de habituación (Gonçalves et al., 2015) y, el tratamiento periadolescente con anfetaminas en ratones produce una alteración transitoria en el aprendizaje y la memoria (Gramage et al., 2013). Estos efectos también reflejan una disminución del rendimiento en el aprendizaje verbal y memoria (Hulka et al., 2013), déficits en la memoria cognitiva a largo plazo (Long et al., 2017), déficits en la memoria espacial en modelos animales (North et al., 2013), así como en todos los dominios del funcionamiento cognitivo en humanos (i.e., atención, memoria, fluidez, lenguaje) (Osman et al., 2022). También se encontró que el consumo frecuente de estimulantes afecta especialmente a la memoria verbal (Van Der Meer et al., 2014).

El segundo hallazgo revela los mecanismos subyacentes por los que las anfetaminas podrían afectar a la cognición. Uno de estos mecanismos es la neurotoxicidad; en concreto, se ha demostrado que la exposición a anfetaminas puede provocar la muerte neuronal en el subcampo CA1 del hipocampo (Arroyo-García et al., 2020) y producir cambios duraderos y específicos en la microestructura cerebral,

afectando a la función neuronal y conectividad en el cerebro (McKenna et al., 2016). Otro mecanismo importante es la neuroinflamación, que desencadena una respuesta inflamatoria en el cerebro y estrés oxidativo en la formación del hipocampo, gliosis y reducción de la comunicación sináptica (Arroyo-Garcia et al., 2020). Además, la ausencia de acción reguladora de la Midkina sobre la neuroinflamación en el estriado podría interrumpir temporalmente los procesos de aprendizaje y memoria (Vicente-Rodríguez et al., 2016). Se encontró una asociación entre el abuso de anfetaminas y la alteración de los niveles de ácidos grasos omega-3 en el cerebro, sugiriendo un posible vínculo neuroinflamación y neurotoxicidad (Tumayhi et al., 2023). Otro mecanismo es la plasticidad sináptica, que se ve afectada a largo plazo por el consumo de anfetaminas (Gramage et al., 2013).

El tercer hallazgo resalta la influencia de la edad de inicio y duración del consumo de anfetaminas. Estudios en ratones han demostrado que la administración crónica durante la adolescencia intensifica la neuroinflamación en el hipocampo y el deterioro cognitivo (Costa et al., 2014). Coincidiendo a lo hallado en estudios con humanos, que muestran que el abuso de MDMA y drogas relacionadas con las anfetaminas durante la adolescencia, puede no ser solo crítico para el desarrollo de la adicción, sino también sentar las bases para un empeoramiento de la función cognitiva, de acuerdo con lo observado por varios estudios en consumidores adultos de MDMA (Becker et al., 2012; Bosch et al., 2013). Esta exposición durante la adolescencia también se asoció con una alteración transitoria de los procesos de aprendizaje y memoria (Gramage et al., 2013) y efectos duraderos en el comportamiento y en el cerebro (Sherrill & Gulley, 2018).

El cuarto y último hallazgo señala el impacto en la salud mental, ya que el consumo de anfetaminas se asocia a un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos, como depresión y ansiedad (Gramage et al., 2013). Estudios con humanos revelan que los participantes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y Trastorno por Consumo de Anfetaminas presentan déficits neurocognitivos más graves y más síntomas de TDAH en comparación con los participantes con solo TDAH (Brynte et al., 2023). Además, la exposición a atracones de metanfetamina provocaron alteraciones significativas y persistentes en la memoria de reconocimiento y cambios en el comportamiento, incluyendo alteraciones cognitivas y déficits sociales. También

alteraciones similares a las observadas en la esquizofrenia en los receptores 5-TH2A, que están implicados en la psicosis (Chiu et al., 2014).

Además de los efectos observados en el consumo de anfetaminas, es importante conocer los mecanismos explicativos detrás de la peor salud mental en consumidores. Desde una perspectiva biológica, el consumo crónico de anfetaminas puede desencadenar trastornos neuropsiquiátricos como depresión, ansiedad, alucinaciones auditivas, manía y trastornos cognitivos (Fu & Wang, 2023). Estos efectos podrían estar relacionados con los canales de potencial receptor transitorio (TRP), estrechamente asociados con el desarrollo de enfermedades neurológicas, como Parkinson y Alzheimer. El consumo de anfetaminas también conduce al estrés oxidativo (Arroyo-García et al., 2020) y se ha demostrado que está estrechamente relacionado con el origen y la fisiopatología de la depresión y otros trastornos neuropsiquiátricos (Aboul-Fotouh, 2013; Bronner et al., 2015; Jindal et al., 2013). El consumo también se ha relacionado con siete compuestos químicos comunes que se han encontrado en casos de fallecimiento asociados con anfetaminas. Estos compuestos químicos están vinculados a enfermedades neurológicas y trastornos mentales, como demencia, depresión mayor, Parkinson, Alzheimer y Trastorno Autista (Tumayhi et al., 2023). Finalmente, se ha observado que los participantes con Trastorno por Consumo de Anfetaminas y trastorno psicótico inducido por anfetaminas tienen un riesgo casi cinco veces mayor de desarrollar demencia (Tzeng et al., 2020). Desde la hipótesis de la automedicación (Khantzian, 1997; Soloski, 2020), personas con depresión, ansiedad u otros trastornos mentales recurren a psicoestimulantes como las anfetaminas, cuando las terapias convencionales fracasan o sólo producen una respuesta parcial. Experimentan beneficios casi inmediatos, euforia y aumento de la actividad y aunque suelen ser temporales, la disminución del efecto negativo alivia el malestar emocional y refuerza su consumo (Malhi et al., 2016).

Los hallazgos de esta revisión sistemática están sujetos a ciertas limitaciones. En primer lugar, los resultados hallados no permiten diferenciar cómo cada tipo de fármaco anfetamínico induce a trastornos mentales específicos, como la depresión, ansiedad o la psicosis. Aunque la evidencia confirma una fuerte relación entre el consumo de anfetaminas y una mayor incidencia de trastornos mentales, los resultados de esta revisión se centran principalmente en el deterioro cognitivo. Por lo tanto, se recomienda

que futuras investigaciones exploren en mayor profundidad las complejas relaciones entre los diferentes tipos de anfetaminas y la salud mental, así como sus efectos en el comportamiento y función cerebral (García García et al., 2017; Gonçalves et al., 2015). En segundo lugar, otra limitación importante es la incapacidad de determinar la dirección de la relación entre el deterioro cognitivo y la adicción a las anfetaminas. El carácter transversal de las investigaciones incluidas en la presente revisión sistemática impiden determinar si el deterioro cognitivo precede y favorece el inicio y mantenimiento de la conducta adictiva, o por el contrario si es consecuencia de ella (Rojo-Mota et al., 2013). Se sugiere que futuras investigaciones lo aborden mediante estudios longitudinales y prospectivos para comprender la naturaleza de esta relación.

Es fundamental destacar que las diferentes anfetaminas pueden tener impactos diversos en la cognición y se necesita mayor investigación para comprender completamente la relación entre su consumo y el deterioro cognitivo, especialmente que examinen otros factores de riesgo como la genética, el entorno social o el historial de salud mental. Sería fundamental explorar los efectos a largo plazo de las sustancias relacionadas con las anfetaminas para aclarar su potencial como factores de riesgo para desarrollar problemas neurológicos y cognitivos en etapas posteriores de la vida (Costa et al., 2014). Además la incorporación de técnicas de neuroimagen avanzadas con evaluaciones neuropsicológicas exhaustivas proporcionaría información más precisa sobre las bases neurológicas del daño cognitivo inducido por anfetaminas (Osman et al., 2022).

A pesar de las limitaciones identificadas en esta revisión sistemática, los hallazgos evidencian que el consumo de anfetaminas es un grave problema de salud pública. La estrecha relación entre el consumo crónico de estas sustancias, el deterioro cognitivo y la salud mental demandan la necesidad de investigar más a fondo los mecanismos implicados y los factores de riesgo adicionales. Es crucial desarrollar estrategias de prevención, intervención y detección temprana, además de aumentar la conciencia pública sobre los riesgos asociados con el consumo de estas sustancias psicoactivas, con el fin de promover conductas más saludables.

Referencias

- Aboul-Fotouh, S. (2013). Coenzyme Q10 displays antidepressant-like activity with reduction of hippocampal oxidative/nitrosative DNA damage in chronically stressed rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *104*(1), 105–112. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2012.12.027>
- Advokat, C. D., Guidry, D., & Martino, L. (2008). Licit and illicit use of medications for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in undergraduate college students. *Journal of American College Health*, *56*(6), 601–606. <https://doi.org/10.3200/JACH.56.6.601-606>
- Advokat, C., & Scheithauer, M. (2013). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) stimulant medications as cognitive enhancers. *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 49768. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2013.00082/BIBTEX>
- Arria, A. M., Caldeira, K. M., O'Grady, K. E., Vincent, K. B., Johnson, E. P., & Wish, E. D. (2008). Nonmedical Use of Prescription Stimulants among College Students: Associations with ADHD and Polydrug Use. *Pharmacotherapy*, *28*(2), 156. <https://doi.org/10.1592/PHCO.28.2.156>
- Arroyo-García, L. E., Tendilla-Beltrán, H., Vázquez-Roque, R. A., Jurado-Tapia, E. E., Diaz, A., Aguilar-Alonso, P., Brambila, E., Monjaraz, E., De La Cruz, F., Rodríguez-Moreno, A., & Flores, G. (2020). Amphetamine sensitization alters hippocampal neuronal morphology and memory and learning behaviors. *Molecular Psychiatry*, *26*(9), 4784–4794. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0809-2>
- Becker, B., Wagner, D., Koester, P., Bender, K., Kabbasch, C., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2012). Memory-related hippocampal functioning in ecstasy and amphetamine users: a prospective fMRI study. *Psychopharmacology*, *225*(4), 923–934. <https://doi.org/10.1007/S00213-012-2873-Z>
- Bosch, O. G., Wagner, M., Jessen, F., Kühn, K. U., Joe, A., Seifritz, E., Maier, W., Biersack, H. J., & Quednow, B. B. (2013). Verbal memory deficits are correlated with prefrontal hypometabolism in (18) FDG PET of recreational MDMA users. *PloS One*, *8*(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0061234>

- Bronner, D. N., Abuaita, B. H., Chen, X., Fitzgerald, K. A., Nuñez, G., He, Y., Yin, X. M., & O’Riordan, M. X. D. (2015). Endoplasmic Reticulum Stress Activates the Inflammasome via NLRP3- and Caspase-2-Driven Mitochondrial Damage. *Immunity*, *43*(3), 451–462. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2015.08.008>
- Brynte, C., Konstenius, M., Khemiri, L., Bäcker, A., Guterstam, J., Levin, F. R., Jayaram-Lindström, N., & Franck, J. (2023). The Effect of Methylphenidate on Cognition in Patients with Comorbid Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder and Amphetamine Use Disorder: An Exploratory Single-Blinded within-Subject Study. *European Addiction Research*, *30*(1). <https://doi.org/10.1159/000535016>
- Callaghan, R. C., Cunningham, J. K., Verdichevski, M., Sykes, J., Jaffer, S. R., & Kish, S. J. (2012). All-cause mortality among individuals with disorders related to the use of methamphetamine: A comparative cohort study. *Drug and Alcohol Dependence*, *125*(3), 290–294. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.03.004>
- Castells, X., Blanco-Silvente, L., & Cunill, R. (2018). Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *8*(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007813.pub3>
- Chiu, H.-Y., Chan, M.-H., Lee, M.-Y., Chen, S.-T., Zhan, Z.-Y., & Chen, H.-H. (2014). Long-lasting alterations in 5-HT_{2A} receptor after a binge regimen of methamphetamine in mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(10), 1647–1658. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000455>
- Costa, G., Simola, N., & Morelli, M. (2014). MDMA administration during adolescence exacerbates MPTP-induced cognitive impairment and neuroinflammation in the hippocampus and prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, *231*(20), 4007–4018. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3536-z>
- Degenhardt, L., & Hall, W. (2012). Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *The Lancet*, *379*(9810), 55–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61138-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61138-0)
- Fernández Artamendi, S., Fernández Hermida, J. R., Secades Villa, R., & García Portilla González, M. P. (2011). Cannabis y Salud Mental. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *39*(3), 180–190.

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3622115&info=resumen&idioma=SPA>

- Fu, Y. P., & Wang, Y. (2023). Amphetamines abuse and depression: Focus on TRPC channels. *Experimental Neurology*, 364. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114391>
- García García, V., Luque, B., Santos Ruiz, M., & Tabernero, C. (2017). La Autorregulación Emocional en la Depresión y el Deterioro Cognitivo de Consumidores de Sustancias Psicoactivas. *Health and Addictions*, 17(2), 125–136.
- Gonçalves, C. L., Furlanetto, C. B., Valvassori, S. S., Bavaresco, D. V., Varela, R. B., Budni, J., Quevedo, J., & Streck, E. L. (2015). Effects of chronic administration of fenproporex on cognitive and non-cognitive behaviors. *Metabolic Brain Disease*, 30(2), 583–588. <https://doi.org/10.1007/S11011-014-9617-1>
- Gramage, E., Olmo, N., Fole, A., Martin, Y. B., & Herradon, G. (2013). Periadolescent amphetamine treatment causes transient cognitive disruptions and long-term changes in hippocampal LTP depending on the endogenous expression of pleiotrophin. *Addiction Biology*, 18(1), 19–29. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00362.x>
- Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J., & Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology*, 27(6), 479–496. <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>
- Hulka, L. M., Wagner, M., Preller, K. H., Jenni, D., & Quednow, B. B. (2013). Blue-yellow colour vision impairment and cognitive deficits in occasional and dependent stimulant users. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(3), 535–547. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000624>
- Jindal, A., Mahesh, R., & Bhatt, S. (2013). Etazolate, a phosphodiesterase 4 inhibitor reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and brain oxidative damage. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 105, 63–70. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2013.01.020>

- Kassim, F. M. (2023). Systematic reviews of the acute effects of amphetamine on working memory and other cognitive performances in healthy individuals, with a focus on the potential influence of personality traits. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 38(1), e2856. <https://doi.org/10.1002/HUP.2856>
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231–244. <https://doi.org/10.3109/10673229709030550>
- Koopowitz, S. M., Cotton, S. M., Uhlmann, A., Thomas, K. G. F., & Stein, D. J. (2022). Executive function in methamphetamine users with and without psychosis. *Psychiatry Research*, 317, 114820. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114820>
- Long, J.-D., Liu, Y., Jiao, D.-L., Wang, Y.-J., Zan, G.-Y., Ju, Y.-Y., Zhao, M., & Liu, J.-G. (2017). The neuroprotective effect of memantine on methamphetamine-induced cognitive deficits. *Behavioural Brain Research*, 323, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.042>
- Malhi, G. S., Byrow, Y., Bassett, D., Boyce, P., Hopwood, M., Lyndon, W., Mulder, R., Porter, R., Singh, A., & Murray, G. (2016). Stimulants for depression: On the up and up? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(3), 203–207. <https://doi.org/10.1177/0004867416634208>
- McKenna, B. S., Benjamin, Brown, G. G., Archibald, S., Scadeng, M., Bussell, R., Kesby, J. P., Markou, A., Soontornniyomkij, V., Achim, C., & Semenova, S. (2016). Microstructural changes to the brain of mice after methamphetamine exposure as identified with diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 249, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.02.009>
- Miner, N. B., Elmore, J. S., Baumann, M. H., Phillips, T. J., & Janowsky, A. (2017). Trace amine-associated receptor 1 regulation of methamphetamine-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 63, 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.006>
- Mizoguchi, H., & Yamada, K. (2019). Methamphetamine use causes cognitive impairment and altered decision-making. *Neurochemistry International*, 124, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.12.019>

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Morales Jurado, P. (2015). Las anfetaminas: Usos y efectos. *MoleQla: Revista de Ciencias de La Universidad Pablo de Olavide*, 20(1). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5297779&info=resumen&idioma=SPA>
- Morrow, S. A., & Rosehart, H. (2015). Effects of single dose mixed amphetamine salts - Extended release on processing speed in multiple sclerosis: A double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, 232(23), 4253–4259. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4051-6>
- North, A., Swant, J., Salvatore, M. F., Gamble-george, J., Prins, P., Butler, B., Mittal, M. K., Heltsley, R., Clark, J. T., & Khoshbouei, H. (2013). Chronic methamphetamine exposure produces a delayed, long-lasting memory deficit. *Synapse*, 67(5), 245–257. <https://doi.org/10.1002/syn.21635>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2023. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2023. 270 p.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2023). (2024). *Informe Europeo sobre Drogas 2023: Tendencias y novedades*. <https://doi.org/10.2810/434932>
- Osman, M., Asiri, R. A., Almalki, S. E., Qassadi, A. M., Alotaibi, F. S., & AlJemaiah, A. (2022). Screening for Cognitive Dysfunction in Amphetamine Users in Saudi Arabia; a Case-control Investigation Using Propensity Score Matching Analysis. *Journal of Psychoactive Drugs*, 54(1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/02791072.2021.1906469>
- Potvin, S., Pelletier, J., Grot, S., Hébert, C., Barr, A., & Lecomte, T. (2018). Cognitive deficits in individuals with methamphetamine use disorder: A meta-analysis. *Addictive Behaviors*, 80, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.01.021>

- Rippeth, J. D., Heaton, R. K., Carey, C. L., Marnotte, T. S., Moore, D. J., Gonzalez, R., Wolfson, T., Grant, I., Atkinson, J. H., McCutchan, J. A., Marcotte, T. D., Wallace, M. R., Ellis, R. J., Letendre, S., Schrier, R., Heaton, R. K., Cherner, M., Rippeth, J., Sadek, J., ... Wolfson, T. (2004). Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1017/S1355617704101021>
- Rojo-Mota, G., Pedrero-Pérez, E. J., de León, J. M. R. S., Llanero-Luque, M., & Puerta-García, C. (2013). Neurocognitive screening in substance addicts: The Montreal Cognitive Assessment. *Revista de Neurología*, *56*(3), 129–136.
<https://doi.org/10.33588/rn.5603.2012628>
- Scott, J. C., Woods, S. P., Matt, G. E., Meyer, R. A., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., & Grant, I. (2007). Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 275–297.
<https://doi.org/10.1007/S11065-007-9031-0>
- Sherrill, L. K., & Gulley, J. M. (2018). Effects of amphetamine exposure during adolescence on behavior and prelimbic cortex neuron activity in adulthood. *Brain Research*, *1694*, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.05.028>
- Soloski, K. L. (2020). Self-medication Hypothesis and Family Socialization Theory: Examining Independent and Common Mechanisms Responsible for Binge Drinking. *Family Process*, *59*(1), 288–305. <https://doi.org/10.1111/famp.12403>
- Tang, V. M., Lang, D. J., Giesbrecht, C. J., Panenka, W. J., Willi, T., Procyshyn, R. M., Vila-Rodriguez, F., Jenkins, W., Lecomte, T., Boyda, H. N., Aleksic, A., Macewan, G. W., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2015). White matter deficits assessed by diffusion tensor imaging and cognitive dysfunction in psychostimulant users with comorbid human immunodeficiency virus infection Psychiatry. *BMC Research Notes*, *8*(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1501-5>
- Tumayhi, M., Banji, D., Khardali, I., Banji, O. J. F., Alshahrani, S., Alqahtani, S. S., Muqri, S., Abdullah, A., Sherwani, W., & Attafi, I. (2023). Amphetamine-Related Fatalities and Altered Brain Chemicals: A Preliminary Investigation Using the

- Comparative Toxicogenomic Database. *Molecules*, 28(12), 4787.
<https://doi.org/10.3390/molecules28124787>
- Tzeng, N. S., Chien, W. C., Chung, C. H., Chang, H. A., Kao, Y. C., & Liu, Y. P. (2020). Association between amphetamine-related disorders and dementia—a nationwide cohort study in Taiwan. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(8), 1284–1295. <https://doi.org/10.1002/acn3.51113>
- United Nations: Office on Drugs and Crime. (2023). *World Drug Report 2023*. UNITED NATIONS. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
- Van Der Meer, F. J., Meijer, J. H., Meijer, C. J., Van Den Brink, W., & Velthorst, E. (2014). Cognitive functioning associated with stimulant use in patients with non-affective psychosis, their unaffected siblings and healthy controls. *Psychological Medicine*, 44(9), 1901–1911. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002626>
- Verdejo García, A., López-Torrecillas, F., Orozco Giménez, C., & Pérez García, M. (2002). Impacto de los deterioros neuropsicológicos asociados al consumo de sustancias sobre la práctica clínica con drogodependientes. *Adicciones*, 14(3), 345–370. <https://doi.org/10.20882/adicciones.490>
- Vicente-Rodríguez, M., Fernández-Calle, R., Gramage, E., Pérez-García, C., Ramos, M. P., & Herradón, G. (2016). Midkine Is a Novel Regulator of Amphetamine-Induced Striatal Gliosis and Cognitive Impairment: Evidence for a Stimulus-Dependent Regulation of Neuroinflammation by Midkine. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/9894504>
- Woods, S. P., Rippeth, J. D., Conover, E., Gongvatana, A., Gonzalez, R., Carey, C. L., Cherner, M., Heaton, R. K., Grant, I., Atkinson, J. H., McCutchan, J. A., Marcotte, T. D., Wallace, M. R., Ellis, R. J., Letendre, S., Schrier, R., Sadek, J., Jernigan, T., Hesselink, J., ... Lazzaretto, D. (2005). Deficient strategic control of verbal encoding and retrieval in individuals with methamphetamine dependence. *Neuropsychology*, 19(1), 35–43. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.1.35>
- Zhou, Y., Hu, Y., Wang, Q., Yang, Z., Li, J., Ma, Y., Wu, Q., Chen, S., Yang, D., Hao, Y., Wang, Y., Li, M., Peng, P., Liu, T., & Yang, W. F. Z. (2023). Association between

white matter microstructure and cognitive function in patients with
methamphetamine use disorder. *Human Brain Mapping*, 44(2), 304–314.
<https://doi.org/10.1002/hbm.26020>