

Alteraciones de la perfusión cerebral en consumidores activos de pasta base de cocaína*

Trabajos originales

Resumen

Se estudió 16 consumidores activos de pasta base de cocaína y 16 controles normales mediante SPECT cerebral y análisis estadístico paramétrico (SPM), con el objetivo de evaluar la disfunción cerebral producida por el consumo de la droga. Fueron reevaluados los pacientes que lograron abstinencia prolongada para obtener datos preliminares sobre la injuria cerebral crónica.

Se demostró la presencia de hipoactividad en circuitos prefrontales-subcorticales, estructuras límbicas y corteza de asociación relacionada, probablemente correspondientes a fenómenos de neuroadaptación inducidos por el desbalance dopaminérgico provocado por el consumo repetido de la droga. Su reversibilidad con la abstinencia apoya esta posibilidad y sugiere que la injuria crónica necesita períodos de consumo prolongados para producir alteraciones funcionales ostensibles. Las alteraciones prefrontales podrían relacionarse con predisposición a la conducta agresiva, particularmente durante el consumo o la abstinencia precoz.

Palabras clave

Adicciones
Pasta base de cocaína
Flujo sanguíneo cerebral
SPECT

Summary

Sixteen active consumers of cocaine basic paste and 16 normal controls were studied using brain SPECT and statistical parametric analysis (SPM), intending to assess brain dysfunction related to drug use. Patients who achieved long term abstinence were re-evaluated in order to obtain preliminary data regarding chronic brain injury.

Hypoactivity was found in prefrontal-subcortical circuits, as well as in limbic structures and the related association cortex, probably corresponding to neuroadaptation phenomena induced by dopamine imbalance engendered by persistent drug use. Its reversibility throughout abstinence supports that idea, suggesting that chronic injury requires periods of long-term substance use to produce evident functional disorders. Prefrontal changes could be related to predisposition to aggressive behavior, particularly during consumption or early abstinence.

Key words

Addictions
Cocaine basic paste
Brain blood perfusion
SPECT

Autores

Rodolfo Ferrando

Prof. Adjunto del Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. Magíster en Ciencias Médicas (Proinbio) - Imagen Funcional Cerebral.

Stella Bocchino

Prof. Agda. de Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina.

Alicia Barrachina

Asistente de Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina.

Ana Laura Ferro

Ex Residente de Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina.

José M. Rodríguez

Ex Residente de Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina.

Alicia Silveira

Prof. Adjunta del Dpto. de Neuropsicología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Roberto Ventura

Ex Prof. Adjunto del Dpto. de Neuropsicología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Alexandra Gioia

Técnico en Medicina Nuclear.

Andrea López

Técnico en Medicina Nuclear.

María Langhain

Técnico en Medicina Nuclear.

Amalia Cardoso

Técnico en Medicina Nuclear.

Pedro Zurmendi

Ex Prof. Adjunto de Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina.

Juan Triaca

Médico Psiquiatra.

Graciela Lago

Ex Prof. Agda. del Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Correspondencia:

Dr. Rodolfo Ferrando
Canelones 2412/302.
rodolfo_ferrando@yahoo.com

* Resultados parciales del proyecto de investigación "Evaluación de los trastornos de la función cerebral producidos por la pasta base de cocaína y su relación con el comportamiento agresivo". Proyecto N° S/C/OP/76/65. Programa de Desarrollo Tecnológico. Ministerio de Educación y Cultura. Investigador responsable: Dr. Rodolfo Ferrando.

Introducción

El consumo de pasta base de cocaína (PBC) se incrementa a partir de los años 2002-2003, luego de la crisis económica que atravesó nuestro país. Actualmente, el consumo de esta sustancia ocupa el segundo lugar, luego de la marihuana, superando ampliamente el de clorhidrato de cocaína. Las incautaciones anuales de PBC se han incrementado en forma alarmante desde su introducción en nuestro medio. Desde entonces, las consultas de estos pacientes y sus familias constituyen un desafío para el sistema sanitario.

La población consumidora de PBC proviene en su mayoría de familias disfuncionales y de un medio socioeconómico y cultural deficitario. Los consumidores incurren frecuentemente en trastornos conductuales, comportamientos delictivos y actos de violencia que no habían protagonizado antes, a pesar de que la mayoría de ellos presenta una historia previa de policonsumo de sustancias. Esta patología implica, como pocas otras, un trastorno severo en la personalidad del consumidor, un trastorno familiar y social, y representa un problema nacional de difícil solución. Dada la magnitud del problema, que alcanza características de alarma social, resulta de indudable importancia el desarrollo de estudios que permitan un mayor conocimiento de esta situación desde distintas ópticas.

Existen datos muy escasos sobre el efecto neurológico de la PBC, debido a que su introducción es relativamente reciente y está limitada a nuestra región geográfica.

La PBC es una sustancia rápidamente adictiva debido a su vía de administración y su corta vida media. Es el producto del primer paso en la obtención de cocaína; en su elaboración se incorporan solventes orgánicos como querosén o gasoil. A su importante toxicidad contribuyen las impurezas y contaminantes que contiene (ácidos, sustancias corrosivas, solventes y otros) y los productos de su combustión (alquitrán, benceno, monóxido de carbono)^{1,2}.

Las técnicas de imagen funcional cerebral han contribuido a definir el sustrato neurobiológico de las adicciones, así como el efecto

de la exposición a diferentes sustancias neurotóxicas. La tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) es una técnica segura y no invasiva que evalúa la actividad neuronal a través de la observación del flujo sanguíneo cerebral. En las últimas dos décadas estos métodos han permitido evaluar los efectos agudos y crónicos del consumo de cocaína en el cerebro³. Se ha detectado trastornos de la perfusión cerebral con especial énfasis en la corteza prefrontal. Esta región constituye el centro de la tarea ejecutiva, inteligente y de toma de decisiones, la planificación de actos, la motivación y la conducta social, y es, además, el principal aferente de las proyecciones dopaminérgicas procedentes del sistema mesolímbico, sitio de acción de la cocaína y otros estimulantes⁴.

El aumento de la neurotransmisión dopaminérgica gangliobasal, en especial en el núcleo accumbens, es responsable de la sensación de recompensa que determina las propiedades adictivas de un gran espectro de drogas⁵. Sin embargo, mientras los efectos agudos de la droga están mediados por la dopamina, existe evidencia de que los efectos crónicos, como la dependencia, se asocian a cambios a largo plazo en circuitos corticales distales a la neurotransmisión dopaminérgica^{6,7}. Estos fenómenos de neuroadaptación serían responsables de la codificación de comportamientos inducidos por la sustancia, de forma similar a la memoria, condicionando el poder de los estímulos ambientales relacionados con la droga de dirigir la conducta del adicto⁸. Esta forma de memoria procedural se encuentra codificada en circuitos que integran la corteza de asociación con los ganglios basales, tálamos y núcleos límbicos. Numerosos estudios han demostrado su disfunción en individuos adictos^{8,9}.

La corteza prefrontal presenta extensas conexiones recíprocas con el sistema dopaminérgico subcortical y está relacionada con el control del mismo en individuos normales. La hiperactividad dopaminérgica repetida puede inducir cambios neuroplásticos en los circuitos córtico-subcorticales, especialmente prefrontales y paralímbicos, a través de un incremento en la neurotransmisión glutamatergica del área tegmental ventral, mediando los fenómenos de neuroadaptación mencio-

nados¹⁰. El circuito orbitofrontal está relacionado con el comportamiento socialmente adaptado y la correcta expresión de las emociones en individuos normales⁴. Su disfunción, que se asocia al comportamiento de tipo impulsivo o desinhibido, ha sido reiteradamente documentada en la adicción a drogas. Existe evidencia de su hipofunción durante el consumo activo de cocaína, de su hiperactividad durante el *craving* y de su participación en alteraciones de la conectividad funcional frente a tests de activación límbica en individuos adictos^{7, 11, 12}.

Está documentada, además, una disminución global y regional del flujo sanguíneo cerebral a consecuencia del efecto vasoactivo de la cocaína, que no solamente afecta áreas ricas en dopamina sino otras áreas de la corteza, que se asocia a alteraciones en la performance neuropsicológica y que puede persistir en forma crónica luego de la abstinencia prolongada¹³.

La cocaína representa solo un porcentaje de la heterogénea composición de la PBC. Algunos de sus componentes conocidos, como los solventes orgánicos, presentan efecto neurotóxico bien documentado a través de técnicas como el SPECT cerebral¹⁴.

El consumo de sustancias como cocaína y alcohol ha sido asociado a una mayor frecuencia de conductas agresivas o violentas. En la base de este fenómeno se encuentra el descontrol de estructuras límbicas inducido por el efecto de dichas sustancias¹⁵. A partir de la observación de que la lesión prefrontal degenerativa o traumática predispone al comportamiento antisocial y violento o agresivo de tipo impulsivo^{16, 17}, se ha demostrado repetidamente la asociación entre disfunción prefrontal y este tipo de conductas. Los reportes se dirigen especialmente a la corteza orbitofrontal, frontal ventromedial, prefrontal dorsolateral y del cíngulo anterior^{18, 19}. La disfunción de estas mismas áreas ha sido descrita en consumidores de drogas como la cocaína^{7, 11, 15, 20}.

Tanto la presencia de sustancias neurotóxicas adicionales en la PBC como las diferencias en su patrón de adicción con respecto a la cocaína, podrían ser responsables de un mayor grado de disfunción cerebral en los

pacientes adictos a PBC. Es posible, además, que los trastornos de la función cerebral inducidos por la PBC tengan relación con los actos de violencia reportados en su entorno.

El propósito de esta investigación es evaluar la disfunción cerebral producida por el consumo activo de PBC.

Adicionalmente, se reevaluaron aquellos pacientes que lograron mantenerse en abstinencia por más de seis meses, con el fin de obtener datos preliminares sobre el daño crónico que la PBC pueda producir en el parénquima cerebral.

El presente estudio expone resultados preliminares de un proyecto de investigación financiado por el Programa de Desarrollo Tecnológico (PDT) del Ministerio de Educación y Cultura, llamado 2006, destinado a evaluar la posible relación entre la disfunción cerebral producida por la PBC y el comportamiento agresivo reportado en sus consumidores.

Material y método

Pacientes

Se trata de un ensayo clínico prospectivo de casos y controles que incluyó 16 pacientes consumidores de pasta base de cocaína y 16 individuos normales.

Los pacientes procedían de la policlínica de Psiquiatría del Hospital de Clínicas y del Hospital Vilardebó. Todos presentaban una historia previa de consumo de PBC de más de un año de evolución y estaban consumiendo activamente. Ninguno de ellos superó los 5 años de consumo, pero en todos los casos existió una historia previa de policonsumo y consumo concomitante de marihuana y alcohol en grados variables, aunque con una clara preferencia por la PBC.

Las edades fluctuaron entre 18 y 34 años (media: 24 +/- 2.6 años). De sexo masculino 14; de sexo femenino 2.

Fueron criterios de exclusión la presencia de patología psiquiátrica mayor o neurológica

previa o concomitante y una abstinencia de más de siete días en el momento de la evaluación.

Para detallar los diagnósticos de cada paciente se utilizó los criterios diagnósticos del DSM IV TR y CIE 10. Se utilizó el sistema multiaxial de cinco ejes.

Controles normales

Los pacientes se compararon con un grupo control de 16 individuos voluntarios normales de edades entre 26 y 43 años (media: 37 +/- 2.4 años), 6 de sexo femenino y 10 de sexo masculino.

Los procedimientos fueron acordes a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y contaron con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina.

SPECT cerebral

Los pacientes fueron estudiados en una gammacámara Sopha DSX Rectangular equipada con el software Mirage v5.600 (Francia, Segami Corporation, 2006), utilizando un colimador de agujeros paralelos para bajas energías y ultra alta resolución. Las imágenes fueron tomadas en una órbita circular de 360°, con un radio de rotación menor a 15 cm, en 64 paradas de 35 segundos, mediante la modalidad de step and shoot, en matriz 128 x 128 con zoom 1, una hora después de la administración intravenosa de 99mTc-ECD (etilcisteinato dímero) en dosis de 25 a 30 mCi (925 a 1110 MBq) para 70 kg de peso corporal. La resolución del sistema en estas condiciones fue de 10 mm y el tamaño del píxel de 4,46 mm.

Para la reconstrucción se utilizó el software InterViewXP v1.2.38.71 (Hungría, Mediso Ltd., 2007). Se empleó el método iterativo Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM) seleccionando 2 subsets y 5 ciclos. Se prefiltró con un filtro Butterworth de orden 10 y frecuencia de corte 0,30 a 0,32. Se corrigió la atenuación ajustando la elipse a la altura

de la calota craneana en cada corte transversal, utilizando un coeficiente de atenuación de 0,12 cm⁻¹. Se obtuvo cortes transversales paralelos a la línea comisura anterior-comisura posterior y se realinearon los ejes vertical y horizontal del cerebro. Se aplicó un zoom de software de 2,2 y el tamaño final del píxel fue de 2,03 mm, lo más cercano posible al seleccionado luego durante el análisis estadístico (2 mm).

Las imágenes reconstruidas fueron exportadas en formato DICOM y luego convertidas al formato Analyze 7.5 mediante el software MRIcro (Chris Rorden; www.mrc-cbu.cam.ac.uk/~chris.rorden/mricro.htm).

Análisis estadístico

Se utilizó el software Statistical Parametric Mapping versión 2005 (SPM5, Friston et al. Wellcome Department of Cognitive Neuroscience, London, UK. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Antes de realizar las comparaciones estadísticas vóxel a vóxel, las imágenes fueron normalizadas espacialmente al espacio de coordenadas estereotáxicas de Talairach y Tournoux utilizando la imagen patrón de SPECT de SPM5 y luego suavizadas aplicando un filtro gaussiano con un FWHM de 16 mm para minimizar falsos positivos provenientes del ruido estadístico y los errores de normalización espacial.

Para el análisis estadístico se utilizó un test de "t" de Student para muestras independientes para comparar el grupo de pacientes con los controles normales.

Se consideraron significativos valores de p no corregidos por comparaciones múltiples inferiores a 0,01 para el nivel de vóxeles y 0,05 a nivel clústeres. En casos seleccionados se reportaron también clústeres superiores a 125 vóxeles (volumen similar a la resolución del sistema) cercanos a la significación estadística, cuando se registraron en áreas del cerebro relevantes para la patología en estudio. Aunque el análisis no se limitó por la corrección por comparaciones múltiples, los valores correspondientes a la misma fueron

reportados para cada uno de los clústeres.

Los pacientes que lograron abstinencia mayor a seis meses fueron comparados individualmente con los controles normales antes y después de la misma, utilizando el mismo tipo de diseño estadístico.

Para el análisis estadístico convencional de las variables clínicas se utilizó el programa SigmaStat v3.00 (SPSS Inc.).

Es importante destacar que si bien los SPECT no fueron analizados en forma ciega, el software SPM no admite ningún tipo de manipulación de los resultados por parte del evaluador.

Resultados

Análisis de factores de confusión

La edad de los pacientes evaluados fue significativamente menor a la de los controles normales ($p < 0.001$, test de "t" de Student). El promedio de edad fue 13 años menor en el grupo de pacientes (24 vs. 37 años).

Ambas muestras presentaron diferencias de género. Solo 2 de 16 pacientes fueron de sexo femenino mientras que 6 de 16 controles normales pertenecieron a dicho sexo. Sin embargo, las proporciones no presentaron diferencia significativa ($p = 0.220$, test exacto de Fisher).

Comparación de los consumidores de pasta base con los controles normales

Los pacientes consumidores de PBC mostraron hipoperfusión significativa predominante en la corteza prefrontal bilateral ($p = 0.000$ corregida a derecha, $p = 0.023$ corregida a izquierda), los tálamos y los hipocampos ($p = 0.002$ corregida). En cuanto a la corteza prefrontal, la hipoperfusión fue más extensa a derecha, con extensión al cíngulo anterior dorsal. Si bien el área más afectada fue la corteza prefrontal dorsolateral bilateral,

existió extensión al sector externo de la corteza orbitaria bilateralmente.

Además, se detectaron clústeres de hipoperfusión con valores de p no corregidos significativos en la corteza parietal posterior derecha ($p = 0.037$), el precúneo y el cíngulo posterior homolateral ($p = 0.043$). Estos resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

Finalmente, existieron clústeres de menor tamaño, con valores de p que no alcanzaron significación pero que contenían vóxeles significativos corregidos por comparaciones múltiples, en la corteza temporoparietal derecha y el cíngulo anterior izquierdo (Figura 1).

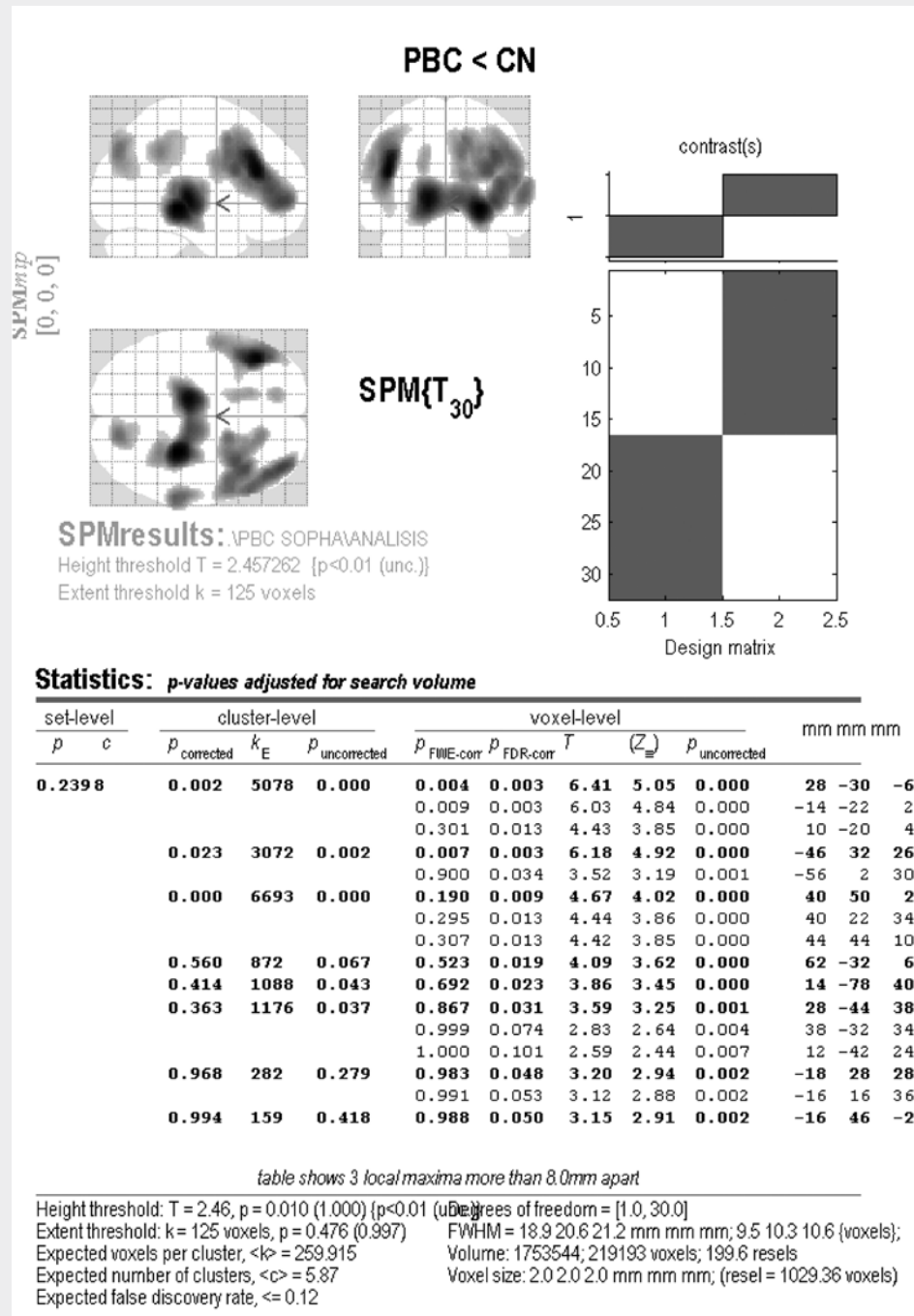
No se detectaron clústeres con aumento significativo de la perfusión.

Cambios de la perfusión cerebral luego de la abstinencia

De los 16 pacientes, 2 lograron mantenerse en abstinencia por un período mayor a 6 meses. Al primero de ellos se repitió el SPECT a los 11 meses de la primera evaluación y al segundo a los 17 meses. En el primer caso (Figura 3) se detectó únicamente un clúster significativo de hipoperfusión con respecto a los controles normales localizado en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, con una p no corregida de 0.022. Existieron clústeres cercanos a la significación en el tálamo izquierdo ($p = 0.058$ no corregida) y la corteza parietal posterior homolateral ($p = 0.068$ no corregida). Luego del período de abstinencia no se detectaron clústeres con valores de p significativos. Existió solamente un clúster de hipoperfusión cercano a la significación localizado en el sector inferior de la corteza sensoriomotora izquierda ($p = 0.053$ no corregida). Los clústeres de hiperperfusión más cercanos a la significación se localizaron en el hipocampo y la ínsula izquierdos ($p = 0.084$ no corregida) y la corteza prefrontal dorsolateral derecha ($p = 0.121$ no corregida).

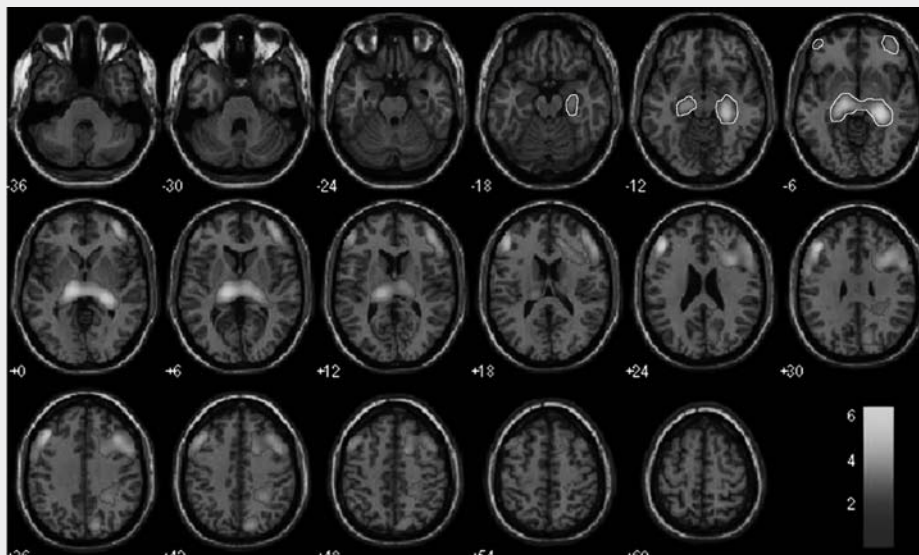
El segundo paciente (Figura 4) presentó clústeres significativos de hipoperfusión en la corteza prefrontal dorsolateral inferior, orbitofrontal y frontal ventromedial izquierda ($p = 0.006$ no corregida), prefrontal dorsola-

Figura 1 |



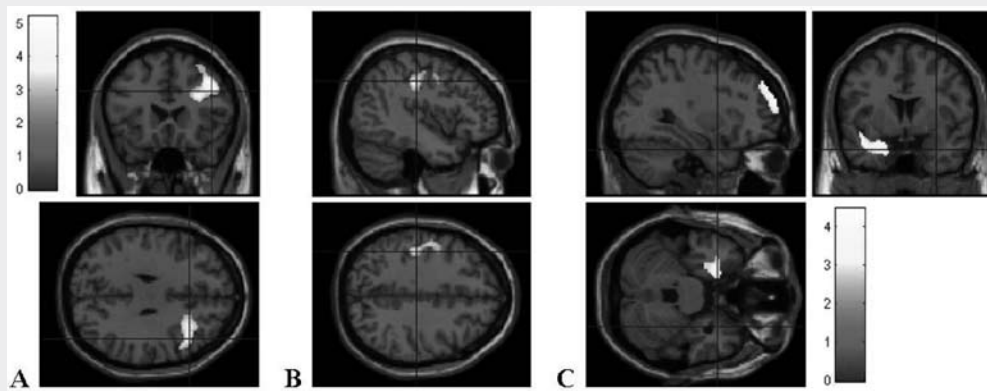
Vistas lateral derecha, posterior y superior del cerebro mostrando los cambios estadísticos de la perfusión cerebral en 16 pacientes consumidores activos de pasta base de cocaína (PBC) con relación a 16 controles normales (CN). A la derecha se muestra la matriz de diseño del análisis estadístico con el contraste correspondiente. La tabla muestra los valores de "p" corregidos y no corregidos por comparaciones múltiples para vóxeles, clústeres y sets. Se presentan los vóxeles con una p<0,01 agrupados en clústeres con un volumen mayor o igual a 125 vóxeles.

Figura 2 |



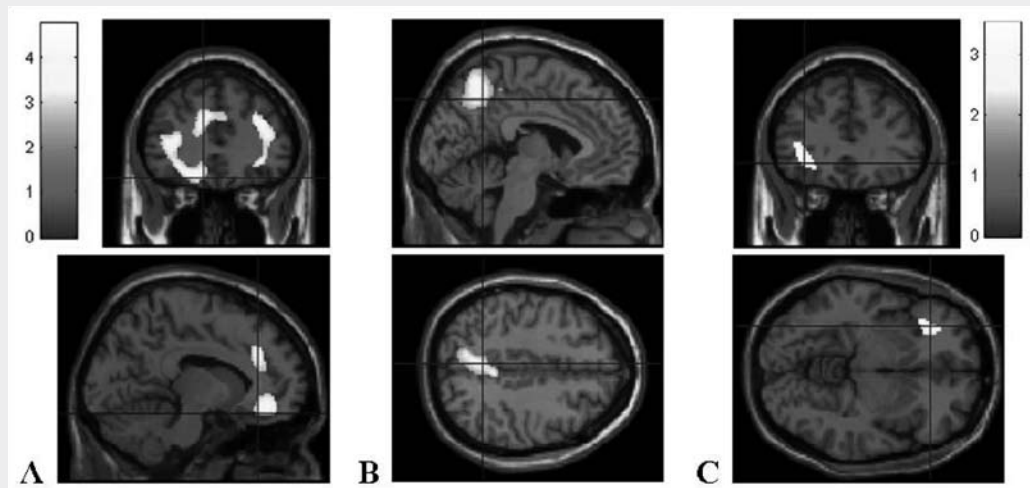
Áreas de disminución significativa de la perfusión cerebral en consumidores activos de pasta base de cocaína. Clústeres con valores de $p < 0,05$ conteniendo vóxeles con $p < 0,01$, representados sobre una imagen T1 de Resonancia Magnética de alta resolución en el espacio de coordenadas de Talairach y Tournoux, desde sectores inferiores a superiores del cerebro y de izquierda a derecha (convención neurológica). Se observa áreas de hipoperfusión en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral con extensión al sector más externo de la corteza orbitofrontal, el cíngulo anterior derecho, ambos hipocampos, tálamos, corteza parietal posterior derecha y precúneo derecho y cíngulo posterior homolateral.

Figura 3 |



Cambios de la perfusión cerebral durante el consumo de PBC y luego de 11 meses de abstinencia en el paciente 1. A. Hipoperfusión prefrontal derecha durante el consumo. B. Hipoperfusión no significativa a nivel de clústeres luego de la abstinencia. C. Clústeres de hiperperfusión cercanos a la significación estadística luego de la abstinencia.

Figura 4 |



Cambios de la perfusión cerebral durante el consumo de PBC y luego de 17 meses de abstinencia en el paciente 2. A. Hipoperfusión prefrontal durante el consumo. B. Hipoperfusión del precúneo luego de la abstinencia. C. Clúster no significativo de hiperperfusión orbitofrontal izquierda luego de la abstinencia.

teral y orbitofrontal externa derecha ($p=0.008$ no corregida) y el cíngulo anterior dorsal bilateral ($p=0.035$ no corregida). Luego del período de abstinencia todas estas áreas recuperaron la perfusión y se detectó un solo clúster de hipoperfusión en el precúneo bilateral a predominio izquierdo ($p=0.005$ no corregida). Existió un clúster de hiperperfusión en la corteza orbitofrontal externa izquierda que no alcanzó significación estadística ($p=0.167$ no corregida).

Discusión

Cabe destacar que el uso de PBC no existe en el primer mundo, por lo que la tarea de su investigación, prevención y tratamiento recae enteramente sobre la comunidad científica de nuestra región. En este sentido, el presente estudio constituye una de las primeras ventanas que se abren hacia la comprensión del efecto del consumo de PBC sobre el sistema nervioso central, lo que representa un pilar esencial para lograr un tratamiento exitoso que permita atacar las dramáticas consecuen-

cias personales y sociales de un problema actual de enorme trascendencia.

Coincidiendo con estudios previos en consumidores de cocaína^{7-9, 11}, detectamos áreas de hipoperfusión significativa en las estructuras límbicas/paralímbicas y los circuitos prefrontales-subcorticales. La corteza prefrontal bilateral presentó las alteraciones funcionales más acentuadas, con significación estadística luego de la corrección por comparaciones múltiples. El circuito más afectado fue el prefrontal dorsolateral, con extensión al sector más externo de la corteza orbitaria y al cíngulo anterior dorsal derecho. Estas estructuras presentan importantes conexiones con el sistema dopaminérgico mesolímbico, donde ejercen sus efectos diferentes sustancias psicoactivas como la cocaína y la PBC⁴, y reciben aferencias directas desde el área tegmental ventral. Los tálamos y ambos hipocampos presentaron hipoperfusión de significación estadística similar a la corteza prefrontal. Los tálamos se ubican en una posición estratégica entre el sistema límbico y la neocorteza. El núcleo dorsomediano recibe eferencias directas desde el nucleus accumbens y envía proyecciones a toda la corteza pre-

frontal, mientras que el núcleo anterior forma parte del circuito de Papez, que conecta el hipocampo con el cíngulo posterior. El precúneo y la corteza parietal posterior también presentan conexiones extensas con las estructuras temporales mesiales. Ambos presentaron hipoperfusión significativa a derecha en nuestro análisis, al igual que el cíngulo posterior.

Mientras que los efectos de reforzamiento producidos por la droga se relacionan con un aumento en la liberación de dopamina, la adicción requiere de la administración crónica de la droga y probablemente se encuentra mediada por la perturbación repetida del sistema dopaminérgico, disparando mecanismos de neuroadaptación en los circuitos de recompensa, motivación, control de la conducta, función ejecutiva y memoria/condicionamiento, todos ellos modulados por vías dopaminérgicas²¹. Estos mecanismos pueden desencadenar respuestas compensatorias de receptores glutamatérgicos con el potencial de afectar la plasticidad sináptica en los circuitos prefronto-límbicos²². En adictos a cocaína existe una disminución crónica de la actividad dopaminérgica, dada tanto por una reducción en los niveles de receptores D2²³ como por una disminución de la liberación de dopamina en el estriado²⁴. La hipoactividad de la corteza prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y del cíngulo anterior ha sido relacionada con la disminución en la disponibilidad de receptores D2 estriatales en adictos a cocaína¹¹. Por otra parte, la corteza prefrontal controla la actividad dopaminérgica mesolímbica a través de vías glutamatérgicas que ejercen influencia excitatoria e inhibitoria (por estimulación de neuronas GABAérgicas)²⁵. De esta forma, las alteraciones funcionales de los circuitos prefrontales son consecuencia del disturbo del balance dopaminérgico y pueden también contribuir al mismo.

La regulación anormal de la corteza prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y el cíngulo anterior se asocia con diversas manifestaciones características de las adicciones, como la falla en el control inhibitorio y el procesamiento emocional, los trastornos ejecutivos y atencionales y la falta de motivación. La dopamina también modula la actividad del hipocampo y la amígdala, regiones implicadas en la

memoria, las emociones y el condicionamiento²⁶.

El consumo compulsivo puede estar asociado a la disfunción de la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior, la cual es característica del trastorno obsesivo compulsivo²⁷. Mientras que la hipoactividad prefrontal tiende a persistir durante la abstinencia al menos por 3 ó 4 meses, las áreas de corteza paralímbica como la corteza orbitofrontal, la ínsula y el cíngulo anterior, así como los ganglios basales, experimentan incrementos de su actividad durante el *craving*¹⁵. El hecho de que algunos pacientes pudieran llevar varios días de abstinencia en el momento de las imágenes de SPECT, es una explicación posible para la hipoactividad menos evidente detectada en estas últimas regiones en relación con la corteza prefrontal dorsolateral.

La rapidez con que una droga de abuso alcanza el cerebro ha sido reconocida como un parámetro crucial que determina sus efectos de reforzamiento^{28, 29}. Dada la vía de administración de la PBC, este hecho podría resultar en propiedades adictivas más intensas que las del clorhidrato de cocaína. La marcada hipoactividad de circuitos neocorticales y regiones límbicas moduladas por la dopamina observada en el análisis puede ser consecuencia de un desbalance mayor en la actividad dopaminérgica. La comparación con individuos adictos a clorhidrato de cocaína con tiempos de consumo similares mediante SPECT de perfusión e imagen de receptores dopaminérgicos puede aportar evidencia que sustente esta hipótesis. Cabe destacar que una disminución más acentuada en la disponibilidad de receptores D2 en el estriado ventral ha sido asociada con mayor severidad del *craving* y riesgo de recaída en alcoholistas crónicos³⁰.

Los dos pacientes que fueron estudiados en abstinencia presentaron una tendencia al aumento de la actividad en áreas de corteza paralímbica y prefrontal, de acuerdo con observaciones previas. De mayor trascendencia resulta la desaparición de las áreas de hipoactividad prefrontal detectadas durante el consumo, en ambos casos. Tanto la distribución de las alteraciones descritas durante el consumo, afectando regiones cerebrales

moduladas por vías dopaminérgicas, como su recuperación en los dos pacientes en abstinencia, apoyan su origen funcional probablemente vinculado a los fenómenos de neuroadaptación producidos por la estimulación repetida de la dopamina mesolímbica, en contraposición con la injuria crónica irreversible que la PBC podría producir por sus efectos vasoactivos y la presencia de sustancias neurotóxicas en su composición. Esta observación no invalida la hipótesis de que la PBC es más agresiva para el parénquima cerebral que el clorhidrato de cocaína, pero demuestra que probablemente son necesarios tiempos de consumo prolongados para que el daño crónico se manifieste por trastornos funcionales ostensibles.

Demostramos la presencia de disfunción acentuada en la corteza prefrontal dorsolateral con extensión al sector externo de la corteza orbitofrontal, regiones que han sido asociadas con una predisposición al comportamiento agresivo. Las alteraciones fueron menores en el cíngulo anterior, otra estructura relevante al respecto, y no se detectaron cambios en la corteza frontal ventromedial. Aún es necesario correlacionar estas alteraciones con la presencia de conductas agresivas y su gravedad, controlando por la existencia de trastornos de personalidad previos. Sin embargo, los pacientes estudiados en abstinencia permiten realizar algunas observaciones de valor, en particular, el paciente 2 (Figura 4). Se trata del único paciente de la serie que presentó conductas delictivas documentadas durante el consumo y asoció hipofunción marcada en la corteza prefrontal, involucrando áreas particularmente relevantes como la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior en mayor medida que lo observado en el análisis grupal. La desaparición de estas alteraciones luego de la abstinencia sugiere que, de existir una relación con el comportamiento agresivo, la misma estaría asociada a la dependencia de la droga más que a injuria cerebral crónica y se manifestaría durante el consumo activo o en el período de abstinencia precoz. La aparición de hipoperfusión del precúneo en el SPECT de control, probablemente se relaciona con alteraciones funcionales existentes durante la abstinencia, dadas

las conexiones que dicha región presenta con las estructuras paralímbicas temporales.

Debe mencionarse varias limitaciones a este estudio. En primer lugar, las inherentes a la resolución espacial de la gammacámara utilizada, que cuenta con un solo detector y no es un equipo destinado especialmente a estudios cerebrales. La consecuencia es una disminución en el rendimiento del análisis estadístico de imágenes. Debe destacarse que, a pesar de ello, se obtuvo resultados significativos, aun luego de aplicada la corrección por comparaciones múltiples, lo cual ofrece indudables garantías en cuanto a la rigurosidad del método.

La segunda limitación es la ausencia de control por la presencia de trastornos de personalidad, en particular del tipo antisocial, en el cual se ha descrito disfunción prefrontal¹⁸. Dado que la mayoría de los individuos adictos posee criterios suficientes para este diagnóstico, este factor de confusión está presente en casi todos los estudios de neuroimagen que evalúan los efectos del abuso de drogas. La intensidad y extensión de las alteraciones frontales detectadas y su reversión en los dos pacientes que lograron mantenerse en abstinencia, son elementos a favor de la relación de las mismas con el consumo.

Finalmente, la diferencia estadísticamente significativa en el promedio de edad de los pacientes y los controles normales es un factor importante a considerar. Si bien está documentada la existencia de cambios evolutivos en la perfusión cerebral con la edad^{31, 32}, las diferencias son particularmente evidentes en niños y en adultos mayores con respecto a individuos adultos de mediana edad y es probable que sean sutiles entre mediados de la tercera y la cuarta década de la vida. Por otra parte, dado que el efecto de los años es una disminución del flujo sanguíneo cerebral, la edad mayor de los controles normales ejercería su influencia en sentido contrario a los hallazgos de nuestra comparación. Las áreas de hiperactividad luego de la abstinencia deberían interpretarse con mayor precaución, a pesar de que coinciden con reportes previos ya mencionados.

Conclusiones

Se demostró la presencia de hipoactividad acentuada en circuitos prefrontales-subcorticales, estructuras límbicas y corteza de asociación relacionada en pacientes adictos a PBC durante el consumo activo. Estas alteraciones probablemente corresponden a fenómenos de neuroadaptación inducidos por el desbalance dopaminérgico provocado por el consumo crónico de la droga. Su reversibilidad en los dos pacientes que lograron abstinencia prolongada apoya esta posibilidad y sugiere que la injuria cerebral crónica por efecto neurotóxico necesita de períodos de consumo más prolongados para manifestarse a través de alteraciones funcionales ostensibles.

Los trastornos funcionales acentuados en la corteza prefrontal podrían relacionarse con predisposición a la conducta agresiva, particularmente durante el consumo o en la abstinencia relativamente precoz.

Estos hallazgos son un punto de partida para la comprensión de los efectos del consumo de PBC sobre el cerebro humano, con vistas al desarrollo de abordajes terapéuticos más eficaces.

Referencias bibliográficas

1. **Ciganda C.** Aspectos clínicos del consumo de pasta base. En: No te enganches con la Lata. Montevideo: IDES; 2004: 31-40.
2. **León F, Castro de la Mata R.** Pasta Base de Cocaína: un estudio multidisciplinario. Centro de Información y Educación para la Prevención del Abuso de Drogas (CEDRO); 1989. <http://www.cedro.org.pe>
3. **Miller BL, Mena I, Giombetti R, Villanueva-Meyer J, Djenderedjian AH.** Neuropsychiatric effects of cocaine: SPECT measurements. *J Addict Dis* 1992; 11(4):47-58.
4. **Mega M, Cummings J.** Frontal Subcortical Circuits: Anatomy and Function. In: Salloway S, Malloy P, Duffy J. *The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness*. 1st ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001, pp. 15-32.
5. **Wise RA, Rompre PP.** Brain dopamine and reward. *Ann Rev Psychol* 1989; 40:191-225.
6. **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ et al.** Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993; 14:169-77.
7. **Adinoff B, Devous MD Sr, Best SM, George MS, Alexander D, Payne K.** Limbic responsiveness to procaine in cocaine-addicted subjects. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3):390-8.
8. **Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, et al.** Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(21):12040-5.
9. **Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP.** Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999; 156(1):11-8.
10. **Nestler EJ.** Neurobiology. Total recall-the memory of addiction. *Science* 2001; 292(5525):2266-7.
11. **Volkow ND, Fowler JS.** Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10(3):318-25.
12. **Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, et al.** Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991; 148(5):621-6.
13. **Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehringer CM, et al.** Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5(4):419-27.

14. **Heuser G, Mena I.** Neurospect in neurotoxic chemical exposure demonstration of long-term functional abnormalities. *Toxicol Ind Health* 1998; 14(6):813-27.
15. **Davis WM.** Psychopharmacologic violence associated with cocaine abuse: kindling of a limbic dyscontrol syndrome? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20(8):1273-300.
16. **Damasio A.** *El error de Descartes.* Barcelona: Ed. Crítica; 1999, 275 pp.
17. **Miller BL, Darby A, Benson DF, Cummings JL, Miller MH.** Aggressive, socially disruptive and antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia. *Br J Psychiatry* 1997; 170:150-4.
18. **Brower MC, Price BH.** Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(6):720-6.
19. **Frankle WG, Lombardo I, New AS, Goodman M, Talbot PS, Huang Y, et al.** Brain Serotonin Transporter Distribution in Subjects With Impulsive Aggressivity: A Positron Emission Study With [¹¹C]McN 5652. *Am J Psychiatry* 2005; 162:915-23.
20. **Volkow ND, Hitzemann R, Wang JG, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, et al.** Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 1992; 11(3):184-90.
21. **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ.** The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* 2003; 111:1444-51.
22. **Wolf ME, Mangiavacchi S, Sun X.** Mechanisms by which dopamine receptors may influence synaptic plasticity. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1003:241-249.
23. **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang, F.** Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol* 2007; 64:1575-9.
24. **Martínez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Broft A, et al.** Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry* 2007; 164:622-9.
25. **Carlsson A, Waters N, Carlsson ML.** Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1388-95.
26. **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ.** Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78:610-24.
27. **Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR.** Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; (35):26-37.
28. **Balster RL, Schuster CR.** Fixed-interval schedule of cocaine reinforcement: effect of dose and infusion duration. *J Exp Anal Behav* 1973; 20:119-29.
29. **Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin R, Fowler JS, Franceschi D, et al.** Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sci* 2000; 67:1507-15.
30. **Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kumakura Y, et al.** Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1783-9.
31. **Van Laere K, Versijpt J, Audenaert K, Koole M, Goethals I, Achten E, et al.** ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(7):873-87.
32. **Larsson A, Skoog I, Aevarsson A, Arlig A, Jacobsson L, Larsson L, et al.** Regional cerebral blood flow in normal individuals aged 40, 75 and 88 years studied by ⁹⁹Tc(m)-d,l-HMPAO SPET. *Nucl Med Commun* 2001; 22(7):741-6.