

Neuroimagen y drogodependencias

GUARDIA SERECIGNI, J.

Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Enviar correspondencia:

José Guardia Serecigni. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/. San Antonio María Claret, 167. 08025 BARCELONA.
Tel. 93 265.91.31. Fax 93 265.91.78. E-mail: jguardia@hsp.santpau.es

RESUMEN

Las técnicas de neuroimagen, que fueron introducidas en los años 70 como instrumentos de exploración neurológica, han aportado en los últimos años un progreso decisivo para las neurociencias, contribuyendo a desvelar las claves del funcionamiento alterado, tanto neuro-químico, como de las estructuras o circuitos que participan en las funciones cerebrales implicadas en las drogodependencias.

Han ayudado también a definir el trasfondo neurobiológico de fenómenos característicos de las conductas adictivas, como son tolerancia, reforzamiento, "craving" y los cambios funcionales que se producen tras la administración de fármacos o drogas, así como también, tras la retirada de determinada sustancia psicotrópica.

En el futuro, la neuroimagen funcional, asociada a mediciones conductuales o de activación, ayudarán a delimitar los circuitos neuroanatómicos y los cambios neuroquímicos asociados al refuerzo o al "craving" inducido por drogas, así como también las disfunciones cognitivas, emocionales, motivacionales y conductuales, relacionadas con una mayor vulnerabilidad hacia el desarrollo de una drogodependencia o hacia la recaída precoz de los pacientes en programas de recuperación. Todo ello podría contribuir al diseño de nuevas intervenciones preventivas o terapéuticas, que optimicen el rendimiento de los programas de atención a las drogodependencias.

Palabras clave: Técnicas de neuroimagen, drogodependencias, técnicas de activación, efectos reforzadores, "craving," abstinencia.

SUMMARY

Neuroimaging techniques which appeared in the seventies as neurological assessment instruments have contributed significantly to the progress of neuroscience in recent years, revealing the background of neurobiological malfunctioning, as well as the structures and circuitry that are involved in substance misuse disorders.

Neuroimaging has also contributed to improving our knowledge on the neurobiological background of some aspects of addictive behaviors, such as tolerance, reinforcing effects, craving and the functional changes associated to the drug or medication administration, as well as during withdrawal of substances of abuse.

Functional neuroimaging associated to behavior measurements or activation tests will help us in the future to clarify neuro-anatomy and the neuro-chemical changes associated to reinforcing effects of drug-induced craving, as well as cognitive, emotional, motivational and behavioral malfunctioning, related to a greater vulnerability to the development of substance use disorders, or to early relapse of patients in recovery.

Future progress in neuroimaging can thereby contribute, to the development of new prevention or treatment interventions, which may improve the outcomes of the substance misuse treatment programs.

Key words: Neuroimaging, substance misuse disorders, reinforcing effects, craving, withdrawal.

Las técnicas de neuroimagen que proceden de la neuro-radiología hicieron su aparición como técnicas de exploración neuroradiológicas, en los años 70. La tomografía computarizada cerebral que supuso un gran avance científico para el estudio de las encefalopatías alcohólicas (Guardia, 1985), fue superada pocos años después por la resonancia magnética estructural que, a partir de los años 80, ha resultado decisiva para el estudio de la estructura del cerebro humano, en vivo.

El ensanchamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, así como de los surcos y cisuras cerebrales, signos indirectos de atrofia cerebral, secundarios al consumo excesivo de bebidas alcohólicas, parecen ser reversibles cuando el paciente deja de beber de manera continuada. Otras alteraciones estructurales asociadas al alcoholismo serían la atrofia cerebelosa, la reducción del tamaño de estructuras como el hipocampo o los cuerpos mamilares, implicadas en los trastornos amnésicos y la reducción del

tamaño del cuerpo calloso, tanto en pacientes alcohólicos, como en el síndrome alcohólico fetal (Rosenblom, Pfefferbaum y Sullivan, 1995).

En la década de los 90 se ha producido la gran expansión de las técnicas de imagen funcional, como la resonancia magnética funcional y espectroscópica, las tomografías por emisión de fotón simple (SPECT) y de positrones (PET) y la magnetoencefalografía, han aportado un progreso decisivo para las neurociencias, dado que múltiples estudios de investigación han empezado a desvelar las claves del funcionamiento alterado, tanto neuroquímico como de las estructuras o circuitos cerebrales que participan en una determinada función (fisiológica) o disfunción (patológica) del cerebro humano.

Gracias a dichas técnicas se ha iniciado el estudio de las alteraciones funcionales de determinadas regiones corticales y núcleos subcorticales, en trastornos como la esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, trastornos de ansiedad y trastornos por dependencia de sustancias psicotrópicas.

En el ámbito de las drogodependencias, probablemente los trastornos por dependencia de cocaína o del alcohol han sido los más repetidamente estudiados, mediante la evaluación de flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo energético neuronal; tanto durante la abstinencia o retirada de la sustancia, como durante la intoxicación. Aunque también se han efectuado estudios sobre nicotina, opiáceos o cannabis.

La neuroimagen está jugando actualmente un importante papel en la integración entre las neurociencias y las ciencias de la conducta y está empezando a responder a complejas preguntas sobre los circuitos implicados en la cognición, emoción y motivación, a través de la expresión de patrones específicos de activación cerebral, que aparecen tras la administración de drogas, alcohol o fármacos, a pacientes drogodependientes o sujetos control.

Mediante la utilización de radiofármacos, o drogas marcadas con isótopos radiactivos, se puede obtener información sobre las alteraciones funcionales de la neurotransmisión, que subyacen a determinados fenómenos como el *craving*, la resistencia al impulso de consumir, el fenómeno del *priming*, la pérdida de control, etc.

Tras la retirada del alcohol se ha detectado una disminución de la tasa metabólica cerebral y una reducción del flujo sanguíneo en diversas regiones cerebrales, que han sido relacionados con los déficits cognitivos asociados a esta primera etapa de la recuperación del alcoholismo y que tenderían a su renormalización durante la tercera y cuarta semanas de abstinencia de alcohol (Volkow y cols., 1994). Además se produciría una reducción de receptores pero no de transportadores dopaminérgicos en el estriado y también de receptores GABA (Neiman, 1998).

Se han estudiado los efectos de la administración de cocaína o metilfenidato, a pacientes dependientes de cocaína y se ha podido delimitar el sustrato neurobiológico de los efectos reforzadores o del *craving* de cocaína (Fowler y cols., 1999). Childress y cols. (1999) han identificado estructuras cerebrales que se activan durante las experiencias de *craving*, disparadas por la simple exposición a estímulos condicionados, inicialmente asociados al consumo de cocaína, en ausencia de la droga y ni siquiera de la promesa de llegar a conseguirla. Se trata de estructuras relacionadas con la memoria, cognición y emoción, que se activarían en un contexto clínico de un estado emocional "visceral", muy focalizado en un poderoso incentivo que "arrastra" a la persona de la motivación a la acción. Sería un momento decisivo en el proceso de recaída, en el que por unos instantes, la atención focalizada del paciente en la sustancia, no tendría suficientemente en cuenta sus propios recuerdos sobre las consecuencias negativas del consumo de la droga. Dicho estudio vendría además a confirmar que tendremos que contemplar unos circuitos cerebrales implicados en la recompensa (y por tanto también en la recaída), más ampliados que los inicialmente descritos, que implicarían además estructuras corticales y, probablemente también cerebelosas.

Se ha propuesto que el *craving* de cocaína podría estar asociado a una activación metabólica del córtex órbito-frontal y del estriado, mientras que el fenómeno de la pérdida de control y la conducta compulsiva de auto-administración de sustancias psicotrópicas pueden estar relacionados con una disfunción del circuito estriado-órbitofrontal (Fowler y cols., 1999). Volkow y cols. (1999), han combinado mediciones de actividad metabólica con las de densidad de receptores y han propuesto la integración de los conocimientos clínicos con los experimentales, sobre estos fenómenos conductuales relacionados con el consumo de drogas.

Por otro lado, los efectos de la administración de alcohol o benzodiazepinas a pacientes dependientes del alcohol o poblaciones de riesgo de alcoholismo, han permitido progresar en el conocimiento del sustrato neurobiológico de la intoxicación y la tolerancia al alcohol y a las benzodiazepinas. Las personas con antecedentes familiares de alcoholismo presentan una mayor vulnerabilidad hacia el desarrollo de dependencia del alcohol y posiblemente también de benzodiazepinas. En el futuro, las alteraciones detectadas mediante neuroimagen con activación por fármacos, podrían ser utilizadas como marcadores biológicos de rasgo, para la identificación de población de riesgo, sobre la cual se podría efectuar una verdadera prevención primaria del alcoholismo (Volkow, Wang y Doria, 1995b; Volkow y cols., 1995c).

También se ha utilizado la administración de fármacos, como naltrexona en pacientes alcohólicos (Cata-

fau y cols., 1999), para estudiar los cambios funcionales de regiones y estructuras cerebrales implicadas tanto en los efectos reforzadores de la administración de alcohol, como en los efectos terapéuticos de dichos fármacos.

Por otro lado, los estudios con radioligandos específicos, que enlazan con determinados receptores o transportadores cerebrales, han permitido evaluar el funcionalismo de determinados sistemas de neurotransmisión, como el dopaminérgico, serotoninérgico o GABAérgico.

Con respecto al sistema dopaminérgico, el funcionalismo del transportador de dopamina ha sido ampliamente estudiado en pacientes dependientes de cocaína, por el grupo de Volkow y colaboradores (1995a; 1996b, 1999a y 1999b), con importantes aportaciones a los conocimientos actuales del mecanismo de acción de la cocaína.

El funcionalismo del receptor dopaminérgico D2, que los estudios genéticos relacionaron inicialmente con la dependencia del alcohol (Blum y cols., 1990) y posteriormente también con la de otras sustancias (Smith y cols., 1992) y con un posible síndrome por déficit de recompensa (Blum y cols., 1996); ha sido también estudiado por las técnicas de neuroimagen con radiofármacos. Algunos autores postulan que los pacientes alcohólicos podrían presentar menor densidad de receptores D2, en comparación a la población general (Volkow y cols., 1996a; Tiihonen y cols., 1995), o también que una mayor densidad de receptores D2 podría predecir un mayor riesgo de recaída precoz, en los pacientes que inician la recuperación de la dependencia del alcohol (Guardia y cols., 2000).

Determinados indicadores de un posible déficit de serotonina cerebral han sido asociados a conducta impulsivo-agresiva y a un alcoholismo de inicio más precoz, tanto en humanos (Heinz y cols., 1998b), como también en primates que sufrieron un estrés ambiental en su desarrollo precoz y que presentaban rasgos conductuales de mayor agresividad y menor sensibilidad a la intoxicación inducida por alcohol (Heinz y cols., 1998a).

Mediante SPECT se ha detectado una reducción en la captación de β -CIT [123] por parte del transportador de serotonina, en el tronco cerebral, donde se encuentran los núcleos del rafe, ricos en cuerpos celulares y lugares de recaptación de serotonina (Heinz y cols., 1998b). Todo ello apoyaría la hipótesis de la disfunción serotoninérgica asociada al alcoholismo y a los trastornos afectivos y de ansiedad que suelen acompañarle.

El funcionalismo de los receptores GABA también ha sido relacionado con una mayor vulnerabilidad para el desarrollo del alcoholismo (Lingford-Hughes y cols., 1998; Behar y cols., 1999), incluso con una posible correlación genética (Iwata y cols., 1999) dado que

algunos estudios apuntan a una respuesta menos intensa de dichos receptores, tras la administración de benzodiazepinas, tanto en pacientes alcohólicos (Volkow y cols., 1995c), como en hijos (Ciraulo y cols., 1989; Cowley y cols., 1996) e hijas (Ciraulo y cols., 1996) de pacientes alcohólicos.

La resonancia magnética espectroscópica, que permite evaluar determinados neurotransmisores ampliamente distribuidos en el cerebro, como el GABA (Behar y cols., 1999), tendría la ventaja sobre las técnicas nucleares (PET o SPECT) que no requiere la administración de isótopos radiactivos, permitiendo repetir la exploración varias veces en un mismo paciente. Además, la resonancia magnética espectroscópica permite visualizar también el espectro del etanol en el cerebro, que permanece en forma libre, disuelto en los fluidos intra y extra-celulares, pero no de las moléculas de etanol, unidas a la membrana celular. Dado que la tolerancia al alcohol se asocia a una mayor cantidad de etanol libre, el espectro del etanol consigue un pico más elevado cuando la tolerancia está aumentada, permitiendo evaluar por tanto, no sólo la farmacocinética y la distribución del etanol en la sustancia gris o blanca, sino también, el grado de tolerancia al alcohol de la persona explorada.

La resonancia magnética funcional permite identificar las regiones neuroanatómicas que se activan por la nicotina. Tras la administración intravenosa de nicotina se produce una activación del córtex frontal (dorsolateral, orbitario y frontal medial) y también de la circunvolución del cíngulo. Se ha propuesto que dichas regiones podrían estar implicadas en los efectos conductuales y de alteración del ánimo que produce la nicotina (Stein y cols., 1998).

Durante la intoxicación por marihuana se ha encontrado una activación predominante de regiones cerebrales derechas, una imagen parecida a la que se produce durante el *craving* de alcohol, que se ha asociado con aumentos del FSC en el caudado del hemisferio derecho (Modell y Mountz, 1995). Además, se produce una activación cerebelosa que va en paralelo con las alteraciones en la coordinación motora y la propiocepción (Fowler y cols., 1999) y que podría estar en relación con el hecho de que el cerebelo tiene una elevada concentración de receptores para el THC.

En el futuro, la investigación sobre neuroimagen podría orientarse hacia las tecnologías de imagen funcional, que asociadas a mediciones conductuales (cuestionarios de *craving*, inventarios de estado de ánimo, reactividad a estímulos); o bien, paradigmas de auto-administración, o de activación (mediante la administración de fármacos); ayudarían a perfilar los circuitos neuroanatómicos y bioquímicos asociados al refuerzo o al *craving* inducidos por sustancias psicotrópicas. También se utilizarán radioligandos para caracterizar los procesos neuroquímicos (de síntesis y liberación de neurotransmisores y densidad de recep-

tores y transportadores) asociados al refuerzo o *craving* inducidos por sustancias psicotrópicas.

Por otro lado, se podrían estudiar los circuitos cerebrales que subyacen los déficits cognitivos asociados a la ingesta aguda y crónica de sustancias, con la finalidad de aclarar cómo los déficits funcionales de determinados circuitos neuroanatómicos y sus déficits cognitivos relacionados, pueden contribuir a la dificultad para controlar el consumo de sustancias psicotrópicas.

Finalmente, el descubrimiento de nuevos marcadores neuro-biológicos de vulnerabilidad hacia el abuso de sustancias, que permitieran detectar poblaciones de riesgo elevado para el desarrollo de alguna drogodependencia en niños o adolescentes, podría facilitar el diseño de nuevas estrategias fármaco-terapéuticas, así como también de intervenciones específicas, dirigidas hacia la prevención primaria de las drogodependencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Behar KL; Rothman DL; Petersen KF; Hooten M; Delaney R; Petroff O; Shulman GI; Navarro V; Petrakis IL; Charney DS; Krystal JH: Preliminary evidence of low cortical GABA levels in localized 1H-MR spectra of alcohol-dependent and hepatic encephalopathy patients. **Am. J. Psychiatry** 1999; 156:925-954.
- (2) Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie t, Jadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB: Allelic association of human dopamine D₂ receptor gene in alcoholism. **J. Am. Med. Assoc.**, 1990; 263:2055-2059.
- (3) Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJH, Cull JG, Comings DE: The D₂ dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. **J. Royal Soc. Med.**, 1996; 89:96-100.
- (4) Catafau AM; Etcheberrigaray A; Perez de los Cobos J; Estorch M; Guardia J; Flotats A; Bernà L; Marí C; Casas M; Carrió I: Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. **J. Nucl. Med.** 1999; 40:19-24.
- (5) Childress AR; Mozley PD; McElgin W; Fitzgerald J; Reivich M; O'Brien CP: Limbic activation during cue-induced cocaine craving. **Am. J. Psychiatry** 1999; 156:11-18.
- (6) Ciraulo DA, Barnhill JG, Ciraulo AM, Greenblatt DJ, Shader RI: Parental alcoholism as a risk factor in benzodiazepine abuse: a pilot study. **Am. J. Psychiatry**, 1989, 146:1333-1335.
- (7) Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Knapp C, Ciraulo AM, Greenblatt DJ, Shader R: Liability to alprazolam abuse in daughters of alcoholics. **Am. J. Psychiatry** 1996, 153:956-958.
- (8) Cowley DS, Roy-Byrne P, Greenblat DJ, Kramer GL, Petty F: Effect of diazepam on plasma gamma-aminobutyric acid in sons of alcoholic fathers. **Alcohol. Clin. Exp. Res.** 1996; 20:343-347.
- (9) Fowler JS; Volkow ND; Malison R; Gatley SJ: Neuroimaging studies of substance abuse disorders. In: Charney DS; Nestler EJ; Bunney BS (Eds.) **Neurobiology of mental illness**. New York. Oxford University Press, 1999 (p. 616-626).
- (10) Guardia, J.: Estudio de un grupo de alcohólicos de larga evolución, con signos menores de encefalopatía. **Rev. Dep. Psiquiatría Fac. Med. Barcelona**. 1985; 12:331-347.
- (11) Guardia Serecigni J; Prat Vigué G: Psicobiología del alcoholismo. **Medicina del Trabajo** 1997; 6:287-305.
- (12) Guardia J; Catafau AM; Batlle F; Martían JC; Segura L; Gonzalvo B; Prat G; Carrió I; Casas M: Striatal dopaminergic D₂ receptor density measured by [¹²³I] Iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. **Am. J. Psychiatry** 2000; 157:127-129.
- (13) Heinz A; Highley JD; Gorey JG; Saunders RC; Jones DW; Hommer D; Zajicek K; Suomi SJ; Lesch KP; Weinberger DR; Linnoila M: In vivo association between alcohol intoxication, aggression and serotonin transporter availability in nonhuman primates. **Am. J. Psychiatry**, 1998a; 155:1023-1028.
- (14) Heinz A; Ragan P; Jones DW; Hommer D; Williams W; Knable MB; Gorey JG; Doty L; Geyer C; Lee KS; Coppola R; Weinberger DR; Linnoila M: (1998b) Reduced central serotonin transporters in alcoholism. **Am. J. Psychiatry**, 1998b;155:1544-1549.
- (15) Iwata N; Cowley DS; Radel M; Roy-Byrne PP; Goldman D: Relation between a GABA_A $\alpha 6$ Pro385Ser substitution and benzodiazepine sensitivity. **Am. J. Psychiatry** 1999; 156:1447-1449.
- (16) Lingford-Hughes AR; Acton PD; Gacinovic S; Suckling J; Busatto GF; Boddington SJA; Bullmore E; Woodruff PW; Costa DC; Pillowsky LS; Ell PJ; Marshall EJ; Kerwin RW: Reduced levels of GABA-benzodiazepine receptor in alcohol dependence in the absence of grey matter atrophy. **Br. J. Psychiatry**, 1998; 173:116-122.
- (17) Modell JG; Moutz JM: Focal cerebral blood flow change during craving for alcohol measured by SPECT. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, 1995; 7:15-22.
- (18) Neiman J: Alcohol as a risk factor for brain damage: neurologic aspects. **Alcohol. Clin. Exp. Res.** 1998; 22: 346S-351S.
- (19) Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan EV: Structural brain alterations associated with alcoholism. **Alcohol Health & Research World**. 1995; 19: 266-272.
- (20) Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, Gorelick DA, Newlin DB, Vlahov D, Solomon L, Pickens R, Uhl GR: Genetic vulnerability to drug abuse- the D₂ dopamine receptor TaqI B1 restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. **Arch. Gen. Psychiatry**, 1992; 49:723-727.

- (21) Stein EA; Pankiewicz J; Harsch HH; Cho JK; Fuller SA; Hoffmann RG; Hawkins M; Rao SM; Bandettini PA; Bloom AS.: Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. **Am. J. Psychiatry**. 1998; 155:1009-1015.
- (22) Tiihonen J, Huikka J, Bergström K, Hakola P, Karhu J, Ryyänen OP, Föhr J: Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. **Nature Medicine**. 1995; 1:654-657.
- (23) Volkow ND, Wang GJ, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, Wolf AP: Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. **Am. J. Psychiatry** 1994; 151:178-183.
- (24) Volkow ND; Ding YS; Fowler JS; Wang GJ; Logan J; Gatley JS; Dewey S; Ashby C; Lieberman J; Hitzemann R; Wolf AP: Is Methylphenidate like cocaine? **Arch. Gen. Psychiatry** 1995a; 52: 456-463.
- (25) Volkow N; Wang GJ, Doria JJ.: Monitoring the brain's response to alcohol with positron emission tomography. **Alcohol Health & Research World**. 1995b; 19:296-299.
- (26) Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, Hitzemann R, Pappas N, Burr G, Pascani K, Wong Ch, Fowler JS, Wolf AP: Regional brain metabolic response to lorazepam in subjects at risk for alcoholism. **Alcohol. Clin. Exp. Res.** 1995c; 19: 510-516
- (27) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Pascani K: Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. **Alcoholism: Clinical & Experimental Research**; 1996a; 20:1594-1598
- (28) Volkow ND; Wang GJ; Fowler JS; Gatley SJ; Logan J; Dewey SL; Hitzemann R; Lieberman J: Relationship between psychostimulant-induced "high" and dopamine transporter occupancy. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA** 1996b; 93: 10388-10392.
- (29) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J; Gatley SJ; Gifford A; Hitzemann R; Ding YS; Pappas N: Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptors levels. **Am. J. Psychiatry**. 1999a;156:1440-1443.
- (30) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B; Gatley SJ; Logan J; Ding YS; Pappas N: Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. **Am. J. Psychiatry** 1999b; 156:19-26.

