

# Neuroimagen en el estudio de la adicción

## 4

Marcos Llanero Luque, Eduardo J. Pedrero Pérez  
y José M.<sup>a</sup> Ruiz Sánchez de León

*Daría todo lo que sé por la mitad  
de lo que ignoro.*

RENÉ DESCARTES (1596-1650)

### OBJETIVOS DEL APRENDIZAJE

- Reconocer la importancia de la resolución espacial y la resolución temporal de las técnicas de neuroimagen como aspecto crucial para seleccionarlas en función del objetivo del estudio.
- Distinguir las principales características de las técnicas estructurales y de las técnicas funcionales, estableciendo las ventajas y los inconvenientes de su uso.
- Familiarizarse con las principales técnicas de neuroimagen estructural y funcional que se utilizan en el contexto de la investigación sobre la adicción.
- Describir los principales cambios estructurales y funcionales que aparecen en relación a cada sustancia.
- Relacionar todo el conocimiento sobre anatomía funcional de la adicción con los hallazgos obtenidos mediante neuroimagen en investigación.
- Comprender cómo las diferencias estructurales o funcionales en la neuroimagen entre los grupos de población clínica y los grupos de control no siempre están relacionados con déficits neuropsicológicos observables.

Debido al desarrollo de las técnicas de neuroimagen en las últimas décadas se han podido estudiar la estructura y el funcionamiento de los cerebros de los adictos con mucha más facilidad y precisión que en épocas anteriores; cuando el estudio *post mortem* era la única opción posible, ya fueran individuos humanos o animales de experimentación. Efectivamente, las técnicas de neuroimagen están permitiendo aumentar de forma considerable el conocimiento del impacto en el cerebro del uso de algunas de estas sustancias. Gracias a la aparición de la tomografía computa-

rizada (TC) en los años setenta, la tomografía por emisión de positrones (PET) en los años ochenta, y el desarrollo de la resonancia magnética (RM) entre los años ochenta y noventa, la neuroimagen se ha convertido en un pilar fundamental para el desarrollo de las neurociencias, permitiendo a los investigadores localizar regiones del cerebro implicadas en distintos procesos cognitivos, así como describir sus posibles alteraciones.

A pesar de ello, y de la indudable avalancha de trabajos mediante estas técnicas, los resultados siempre deben considerarse con cautela, evitando

dejarnos seducir por la aparente contundencia de sus coloridas imágenes. Como se comentó en el capítulo 2 a propósito de las limitaciones de los estudios disponibles, existen muchos trabajos que sugieren que las sustancias de abuso, por ejemplo, son capaces de modificar la estructura o la función de tal o cual parte del cerebro cuando ningún diseño experimental ético permite llegar a dichas conclusiones; siempre es posible que las diferencias estructurales y funcionales observadas sean previas al proceso adictivo y, en consecuencia, vulnerabilizadoras o facilitadoras. Por ello, en adelante se mencionarán los principales hallazgos que parecen ser consistentes en la mayor parte de los trabajos; tales hallazgos, además, tienen sentido a la luz de lo que se conoce sobre la sustancia o sobre la adicción a ésta. Se trata quizá del gran reto de la investigación en neuroimagen: la investigación no sólo consiste en describir diferencias entre los cerebros de los adictos y los controles si eso no supone que se mejore la explicación sobre por qué son adictos y les cuesta dejar de serlo.

## ■ BREVE INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

Antes de concretar los principales hallazgos mediante técnicas de neuroimagen en el ámbito de la adicción, es necesario revisar algunos conceptos básicos. En primer lugar, las imágenes obtenidas mediante las diferentes técnicas se pueden diferenciar en función de diversos parámetros; los más importantes son: *a)* la resolución espacial, entendida como la capacidad para localizar con alta precisión –al milímetro– una estructura cerebral o una región de activación, y *b)* la resolución temporal, como la capacidad para registrar actividad cerebral en el tiempo, es decir, al milisegundo. Las imágenes obtenidas con alta resolución espacial permiten contestar preguntas sobre el *dónde* ocurren los fenómenos cerebrales, mientras que las imágenes obtenidas con alta resolución temporal contestan acerca del *cuándo*. Generalmente, si se desea conseguir una alta resolución espacial, sean necesarios tiempos prolongados para obtener las imágenes, lo que perjudicará su resolución temporal. Sin embargo, al reducir los tiempos de adquisición para conseguir una alta resolución temporal se reduce la resolución espacial. En los últimos años, gracias a las mejoras técnicas cada vez se

consiguen imágenes de mayor resolución temporal sin sacrificar demasiada resolución espacial, aunque ambos conceptos dominan la elección de la técnica en función de lo que se quiera estudiar. Además, estos principios de resolución resultan especialmente relevantes a la hora de clasificar las técnicas de neuroimagen; así, se establecen dos grandes grupos.

Por un lado, las *técnicas de neuroimagen estructural*, que consisten en un conjunto de técnicas que permiten localizar posibles alteraciones macroscópicas en la anatomía del sistema nervioso central; por ejemplo, la TC o la RM estructural. Estas técnicas tienen una adecuada resolución espacial sin ninguna resolución temporal, dado que capturan el estado del encéfalo en un momento dado.

Por otro, las *técnicas de neuroimagen funcional*, un heterogéneo grupo de técnicas que valoran los cambios funcionales, resultado de la actividad neuronal, que se produce en el encéfalo durante un período de tiempo dado, generalmente tras someterlo a determinados estímulos; algunas de las técnicas funcionales más usadas en el estudio de la adicción son la RM funcional (RMf) o la PET. Estas técnicas se caracterizan por poseer una alta resolución temporal, lo que generalmente menoscaba su resolución espacial, y por ser extremadamente versátiles;<sup>1</sup> pueden utilizarse para estudiar: *a)* la organización cerebral, localizando dónde y cuándo se produce un determinado proceso; *b)* las alteraciones que se producen en el contexto de ciertas enfermedades o trastornos para establecer las diferencias con sujetos controles; *c)* los cambios que se producen en el cerebro tras la exposición a un determinado fármaco o sustancia, o *d)* los cambios que producen la terapia o la rehabilitación, es decir, para examinar los mecanismos de plasticidad cerebral.

Las técnicas de neuroimagen funcional tienen un uso clínico limitado y se utilizan principalmente en el ámbito de la investigación, si bien es posible que en un futuro cercano se incorporen a nuestro arsenal habitual de estudios complementarios para resolver preguntas sobre pacientes concretos.

## ■ LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

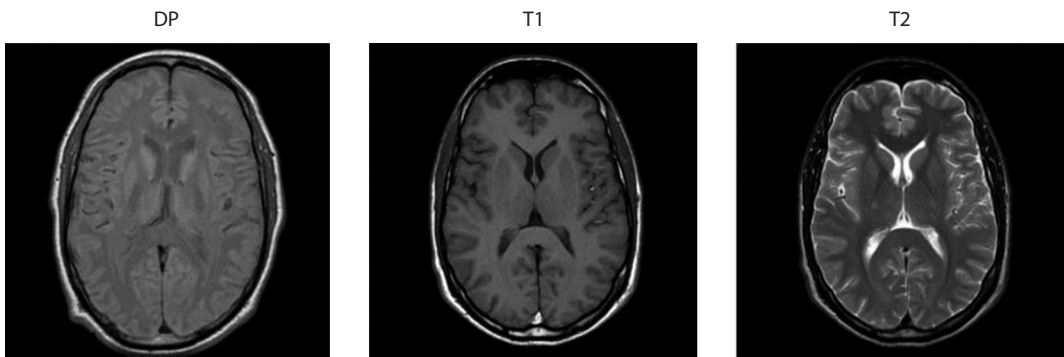
La TC emplea un emisor de rayos X que emite múltiples haces en diversas direcciones para, pos-

teriormente, procesar las imágenes que genera mediante un ordenador, lo que permite visualizar cortes o secciones del cerebro, mejorando la resolución espacial de los rayos X convencionales. Pese a que su aparición revolucionó la medicina, no ha sido la técnica más utilizada en el estudio de la adicción, salvo en el contexto hospitalario de urgencias, en el que la investigación es compleja dada la heterogeneidad de etiologías que allí se tratan.

La técnica estructural que ofrece la mayor resolución espacial es la RM, que se basa en las propiedades magnéticas de algunas sustancias presentes en el cuerpo humano –protones o, lo que es lo mismo, núcleos de hidrógeno– mediante el uso de un potente electroimán en el que se introduce al participante y que crea un campo magnético alrededor de su cuerpo (de la cabeza, en este caso). Dicho imán alinea todos los ejes de los protones en el mismo sentido para después someterlos a pulsos de radiofrecuencia; cuando dicha energía cesa, el núcleo que ha captado esa energía la devuelve, y ésta puede captarse desde el exterior mediante un receptor de campo magnético adecuado. Esta información se emplea a continuación para construir una imagen con un alto nivel de detalle anatómico que puede visualizarse en cualquiera de los tres ejes del espacio, a saber, coronal, transversal y sagital. La RM, a diferencia de la TC, permite modificar diversos parámetros en la adquisición de la imagen, y de esta forma, según los valores aplicados a estos parámetros, es capaz de obtener las diferentes secuencias que, a su vez, pueden adquirirse en cualquier eje del espacio. Las secuencias clásicas de la RM son la densidad pro-

tónica, T1 y T2 (Fig. 4-1). Además de estas secuencias clásicas, las modernas técnicas informáticas permiten obtener variaciones de éstas como el FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), el Spin-Eco, el Eco de Gradiente, entre otras muchas. La presencia de las diferentes secuencias de adquisición aumenta la utilidad y la versatilidad de la RM. Así, por ejemplo, las imágenes potenciadas en T1 serán excelentes para valorar la anatomía al tener muy buena resolución espacial, y las potenciadas en T2 ofrecerán mayor información fisiopatológica.

La RM también permite obtener otra serie de imágenes de gran utilidad morfológica, como son: *a)* angiorrsonancia, útiles para ver los vasos sanguíneos de manera no invasiva; *b)* espectroscopia, que distinguen los diferentes metabolitos cerebrales; *c)* la perfusión cerebral, o *d)* las imágenes en difusión, muy útiles en la fase aguda de los ictus. Esta última utiliza la capacidad de difusión del agua en el tejido cerebral para elaborar imágenes, de forma que, cuando existe una lesión, capta el aumento de la difusión de las moléculas de agua. Basado en este principio, con la RM es posible obtener un tipo específico de imágenes denominadas tensor de difusión por resonancia magnética (DTI, *Diffusion Tensor Imaging*).<sup>2</sup> Estos estudios han ganado popularidad en el ámbito de las neurociencias, ya que permiten evaluar con detalle la sustancia blanca cerebral. Las imágenes son una derivación de las convencionales imágenes en difusión, pero permiten cuantificar la arquitectura de la sustancia blanca, basada en que la difusión del agua se ve restringida en ella –por la presencia de los axones mielinizados–, ya que la difusión



**Figura 4-1.** Cortes trasversales con RM. DP: imagen en densidad protónica; T1: imagen potenciada en T1; T2: imagen potenciada en T2.

transversal a la dirección de un axón es significativamente menor que a lo largo del axón. A partir de este principio se crean imágenes de los tractos y las fibras del sistema nervioso basadas en las características de la difusión del agua en las diferentes regiones del cerebro. A partir de estas imágenes es posible obtener información anatómica relevante sobre la sustancia blanca cerebral y la conectividad cerebral.

Otra de las técnicas más utilizadas en la actualidad es la denominada morfometría, cuyo objetivo es medir el volumen de determinadas estructuras del cerebro. Para ello, se utilizan las imágenes morfológicas habituales, sobre todo el T1, y tras delimitar el contorno de la estructura en varios cortes (p. ej., el hipocampo o la amígdala), se solicita al ordenador que estime el volumen que ocupa dicha estructura. Las diferencias en el volumen de distintas estructuras cerebrales tienen una gran relevancia en el estudio del consumo de drogas o del envejecimiento. Una variación de lo anterior es la morfometría basada en vóxels (del inglés, *voxel-based morphometry*). Esta técnica emplea procedimientos semiautomatizados para realizar mediciones del volumen que ocupan la sustancia gris, la sustancia blanca o el líquido cefalorraquídeo, de la totalidad del cerebro o de determinadas zonas, con lo que se pueden realizar comparaciones entre grupos de sujetos.<sup>3</sup> Es importante destacar que como la RM es una técnica asistida por ordenador, las imágenes obtenidas han ido mejorando a medida que se ha ido incrementando la potencia de los procesadores, que son cada vez más capaces de realizar análisis tanto de las imágenes estructurales convencionales (T1) como

de las más recientes mediante el DTI o la morfometría basada en vóxels.

■ HALLAZGOS EN LA ADICCIÓN DESDE LAS TÉCNICAS ESTRUCTURALES

Los estudios de neuroimagen estructural que se realizan en el campo de la adicción se basan sobre todo en las imágenes por RM estructural, aunque también se han hecho, en menor medida, con la TC. Los hallazgos se pueden resumir en función de lo que los diferentes investigadores han buscado mediante estas técnicas:

- Lesiones estructurales relacionadas con el consumo de drogas. La presencia de estas lesiones suele estar ligada a la aparición de complicaciones, sobre todo de origen vascular o infeccioso (p. ej., infartos o hemorragias cerebrales), por fortuna no excesivamente frecuentes, pero que suelen iniciarse con un cuadro clínico neurológico agudo o subagudo. El riesgo de aparición de complicaciones neurológicas y su tipo va a depender de la droga de abuso utilizada, así como de la frecuencia y la dosis administrada (Tabla 4-1).
- Cambios volumétricos cerebrales, tanto globales –en sustancia blanca o en sustancia gris– mediante técnicas de morfometría basada en vóxels, como localizadas, valorando el volumen de estructuras como el lóbulo frontal, el hipocampo o la amígdala, realizados mediante técnicas de morfometría. Estos hallazgos suelen observarse en consumidores crónicos de altas dosis de determinadas sustancias; en muchos estudios se

Tabla 4-1. Hallazgos en neuroimagen según la sustancia de abuso				
	Infarto cerebral	Hemorragia cerebral	Atrofia cerebral	Lesiones en la sustancia blanca
Alcohol	-	-	+++	+
Opiáceos	++	-	++	++
Cocaína	++	++	++	±
Anfetaminas	+	+++	+	-
Éxtasis	±	+	+	-
Cannabis	-	±	±	-
Disolventes	-	-	++	+++

han intentado relacionar estos hallazgos con el bajo rendimiento neuropsicológico.

- Cambios de la intensidad de señal en la *sustancia blanca*, que pueden aparecer en consumidores crónicos. Estas alteraciones también se han asociado a una disminución del rendimiento cognitivo.

La mayoría de los hallazgos obtenidos mediante neuroimagen estructural no son específicos de la sustancia consumida, por lo que resulta difícil relacionar la sustancia o sus efectos con las lesiones. Por otro lado, es importante destacar que muchas de las alteraciones que se describen pueden ser reversibles con la abstinencia o, por el contrario, mantenerse estables en el tiempo. Lo que sin duda nunca puede llegar a afirmarse —y con mucha frecuencia se hace— es que la sustancia o la propia adicción han desembocado en tal o cual alteración estructural del cerebro, cuando ninguno de los acercamientos metodológicos permite sacar dichas conclusiones. En efecto, cuando un grupo de adictos muestra, en comparación con un grupo de control, *a)* una lesión estructural, *b)* un cambio volumétrico global o local o *c)* un cambio en la densidad de la sustancia blanca, no se puede establecer una relación causal entre la adicción y dichos cambios, en la medida en que quizá dichas diferencias funcionaron como vulnerabilizadoras o facilitadoras de la adicción antes de que el individuo realizara el primer consumo. El único acercamien-

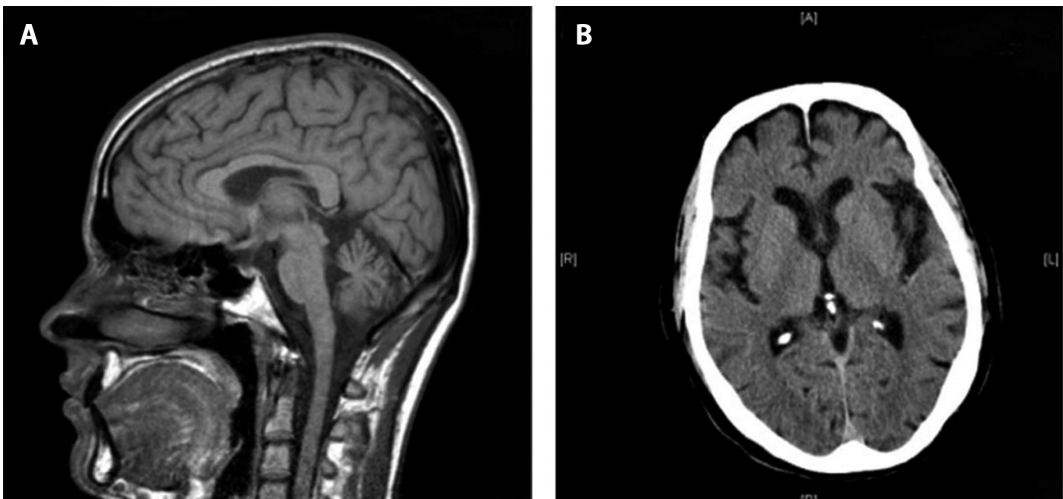
to metodológico que permitiría relacionar la sustancia con la alteración cerebral sin duda carecería de la más mínima ética científica.

## Alcohol

El consumo crónico de alcohol está relacionado con una pérdida de volumen cerebral general y, más específicamente, en los lóbulos frontales, hipocampos y cerebelo (Fig. 4-2). Suele iniciarse con una atrofia del vermis cerebeloso y un aumento de las cisuras cerebelosas, y posteriormente aparece una prominencia de surcos a nivel frontal y temporal. Se ha comprobado que esta atrofia puede ser parcialmente reversible si se suspende el consumo de alcohol.<sup>4</sup>

Además de estos importantes cambios a nivel anatómico, el uso crónico del alcohol puede provocar tres complicaciones clásicas relacionadas directamente con esta sustancia, o de manera indirecta por déficits vitamínicos, que son: *a)* la encefalopatía de Wernicke y el posible síndrome de Kórsakov consiguiente; *b)* la enfermedad de Marchiafava-Bignami, y *c)* la mielínolisis central pontina, aunque esta última suele asociarse también a los cambios en la homeostasis de los electrolitos sanguíneos. En todas ellas se han descrito alteraciones características mediante la neuroimagen.<sup>4</sup>

La encefalopatía de Wernicke está producida por un déficit de tiamina que, de no ser tratada a tiempo, puede provocar la muerte, un estado de



**Figura 4-2.** Atrofia cerebral en un paciente alcohólico. A. Atrofia cerebelosa. B. Atrofia frontal.

coma o la aparición de un síndrome de Kórsakov (un cuadro de amnesia persistente). La encefalopatía de Wernicke produce clásicamente cambios de señal en la RM que afectan al tálamo medial, los cuerpos mamilares, la placa tectal y la sustancia gris periacueductal. La enfermedad de Marchiafava-Bignami da lugar a un aumento de la intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T2 y en FLAIR en el cuerpo, la rodilla y el esplenio del cuerpo calloso, así como en la sustancia blanca adyacente. Por último, los síndromes de desmielinización osmótica –la mielínolisis central pontina (MCP) y la mielínolisis extrapontina (MEP)– generan cambios en la intensidad de la señal en la protuberancia central, con preservación de la zona ventrolateral y los haces corticoespinales en la MCP, o cambios de señal en los ganglios basales, tálamo lateral, cuerpos geniculados, cerebelo y corteza cerebral en la MEP.

### Opiáceos y otros depresores

El abuso de opiáceos está relacionado con un aumento del riesgo de infarto cerebral, sobre todo cuando el consumo se realiza por vía intravenosa. Los mecanismos que subyacen a esta complicación no están perfectamente descritos, aunque se piensa que pueden aparecer vasoespasmos, vasculitis o que pueden ser secundarias a la embolización de partículas insolubles con las que haya sido contaminada (*cortada*); esto último explicaría la mayor incidencia en adictos por vía intravenosa. Los infartos secundarios al abuso de opiáceos suelen ser más frecuentes en el globo pálido y están presentes en alrededor del 5-10 % de los consumidores crónicos de heroína. Los infartos cerebrales en los territorios frontera también son típicos en estos sujetos.<sup>5</sup> Otra complicación que puede afectar a los individuos adictos a la heroína es la aparición de infecciones. La endocarditis, motivada por la inyección intravenosa de gérmenes, puede producir diferentes complicaciones neurológicas como émbolos sépticos, aneurismas micóticos y abscesos cerebrales.<sup>5</sup>

Muchos estudios han descrito la aparición de atrofia cerebral global en relación con la heroína, aunque esta atrofia se relaciona débilmente con las alteraciones que evidencia la evaluación neuropsicológica. En la RM con morfometría basada en vóxels se ha detectado una reducción significativa de la sustancia gris de la corteza prefrontal, el área

motora suplementaria y la corteza cingulada. También es frecuente la aparición de hiperintensidades difusas y simétricas en la sustancia blanca periventricular y subcortical –en secuencias de RM potenciadas en T2 o FLAIR– que los radiólogos atribuyen con frecuencia a cambios microvasculares e isquemia.<sup>5</sup>

En el caso del cannabis, aunque se han descrito casos únicos de infartos cerebrales, se desconoce el mecanismo de acción que pudiera provocarlos, e incluso si existe una relación causal entre ellos. En la mayoría de las publicaciones no se evidencian cambios estructurales cerebrales en los consumidores de cannabis, aunque en algunos estudios se describe una reducción de la sustancia gris en la región parahipocámpica o ciertos cambios en el hipocampo. Sin embargo, este hallazgo no es consistente en todos los trabajos y depende, en muchos casos, de sesgos metodológicos durante el muestreo.

### Cocaína y otros estimulantes

La cocaína es una de las drogas de abuso que más se ha relacionado con la aparición de ictus, tanto isquémicos como hemorrágicos. Los infartos relacionados con el consumo de cocaína suelen aparecer en los territorios de las grandes arterias, sobre todo de la arteria cerebral media y, en menor medida, de la cerebral posterior; no obstante, también pueden observarse en áreas subcorticales, la cápsula interna o el hipocampo. Las hemorragias secundarias a la cocaína se asocian en un 50 % de los casos a patología de base, como malformaciones arteriovenosas o aneurismas previos al consumo. Las hemorragias cerebrales secundarias a la cocaína pueden ser subaracnoideas o intraparenquimatosas; estas últimas suelen tener una localización subcortical (Fig. 4-3) y con frecuencia son abiertas a los ventrículos. Las hemorragias relacionadas con el consumo de cocaína habitualmente presentan un peor pronóstico que las equivalentes en sujetos no adictos.

Además de las conocidas complicaciones vasculares cerebrales, la cocaína se asocia también a atrofia cerebral. La atrofia se puede apreciar, bien como un incremento del tamaño de los ventrículos, bien como un incremento de las cisuras. Respecto a la localización, la atrofia parece ser más intensa a nivel frontal y temporal. En los estudios de morfometría basados en vóxels se objetiva una reduc-



ción de sustancia gris de la corteza orbitofrontal ventromedial y lateral, cíngulo anterior, insular anteroventral y temporal superior; si bien no parece existir una reducción en la densidad de la sustancia blanca asociada.<sup>6</sup>

La adicción a otros estimulantes, como las anfetaminas, se ha relacionado, al igual que en el caso de la cocaína, con la aparición de complicaciones vasculares cerebrales, como hemorragias e infartos cerebrales. Aunque existen pocos estudios epidemiológicos sobre su incidencia, las anfetaminas parecen tener un mayor riesgo de hemorragia y un menor riesgo de infarto cerebral, comparadas con la cocaína. En algunos estudios se ha podido comprobar la presencia de una ligera reducción del volumen cerebral pero menor que el observado con la cocaína. No obstante, la ausencia de buenos estudios mediante neuroimagen en consumidores de anfetaminas dificulta obtener unas buenas conclusiones al respecto.

### Éxtasis

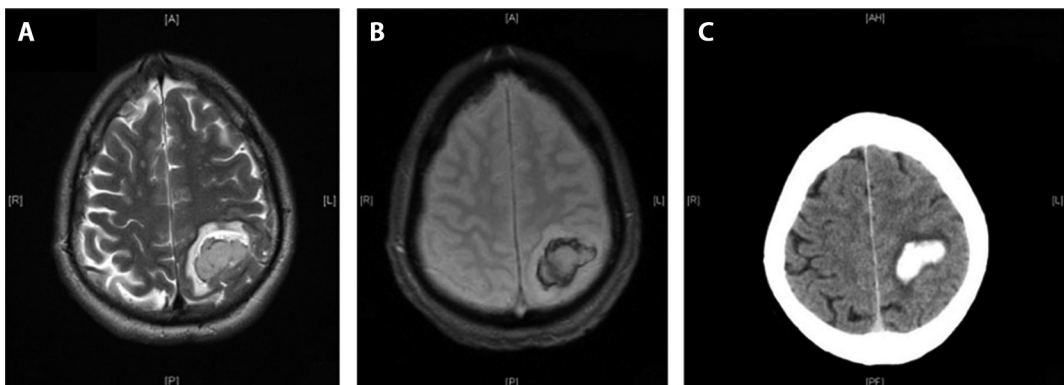
El consumo de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) o éxtasis se ha asociado a la aparición de acontecimientos isquémicos cerebrales a través de los receptores 5-HT. Los receptores 5-HT se encuentran en más alta concentración en el globo pálido y en la corteza occipital, por lo que será en esas áreas donde con más frecuencia se hallen ictus isquémicos relacionados con el MDMA.<sup>6</sup> Por otro lado, se han descrito reducciones del volumen de la sustancia gris en estudios de morfometría basada en vóxel en consumidores crónicos de MDMA.

### Disolventes orgánicos

El uso crónico de disolventes orgánicos (durante más de 4-7 años) es capaz de producir graves alteraciones estructurales en la medida en que no se trata de drogas de abuso en sentido estricto sino, más bien, de neurotóxicos que dañan por acción directa el sistema nervioso. En este sentido, se ha observado en consumidores crónicos la presencia de atrofia cerebral global, con dilatación de los ventrículos y prominencia de surcos que parece algo más marcada en el cerebelo, el hipocampo y el cuerpo calloso. No obstante, la alteración más frecuente tras el consumo crónico de disolventes es la aparición de lesiones en la sustancia blanca, las cuales se correlacionan intensamente con la aparición de deterioro cognitivo.<sup>5</sup> Estas alteraciones en la sustancia blanca son debidas a la desmielinización y la gliosis por muerte celular, y se localizan con mayor frecuencia alrededor de los ventrículos laterales y en centros semiovoides, y más raramente en el cerebelo, la cápsula interna o el tronco cerebral.

### ■ LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Estas técnicas permiten registrar *in vivo* los cambios en el metabolismo, en el volumen sanguíneo, en la farmacodinamia de una sustancia en el cerebro o valorar los cambios bioquímicos que se producen a consecuencia de una determinada actividad cognitiva. Las técnicas de neuroimagen funcional más



**Figura 4-3.** Hemorragia intraparenquimatosa subcortical en un cocainómano. A. RM T2 SE; B. RM T2 GE; C. TC.

importantes son la RMf, la PET y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), si bien esta última se ha visto superada por el uso masivo de la PET en la investigación, una técnica propia igualmente de la medicina nuclear pero con una mayor resolución espacial y una mayor versatilidad. La magnetoencefalografía (MEG) también es una de estas técnicas, aunque hasta la fecha su utilización en el ámbito de la adicción es reducida.

La RMf se ha convertido en la técnica de elección para la mayoría de los estudios sobre la cognición, en buena medida por la poca invasividad, la facilidad de implementación, la relativa resolución temporal en el rango de segundos, su robustez en la obtención de resultados consistentes y reproducibles y, lo más importante, su resolución espacial nunca antes conseguida.<sup>7</sup> Existen diferentes procedimientos que permiten estudiar la actividad cerebral mediante RMf; la más extendida es la denominada BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). El efecto BOLD fue publicado por vez primera por Ogawa et al.<sup>8</sup> en 1990 cuando detectaron que pequeños cambios en la intensidad de la señal de la RM los causaban las diferentes propiedades magnéticas de la hemoglobina cargada de oxígeno (oxihemoglobina) y la que carece de él (desoxihemoglobina). Gracias a este efecto es posible detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral, observando los cambios debidos a las diferentes concentraciones de oxihemoglobina y desoxihemoglobina. Estas pequeñas diferencias se detectan al comparar las imágenes mediante procedimientos estadísticos, dando lugar a mapas de activación que se superponen a las imágenes de RM estructural (Fig. 4-4).

Por lo tanto, con la RMf es posible detectar los cambios de flujo sanguíneo que se producen durante la realización de una tarea, suponiendo que el área cerebral que aumente su flujo sanguíneo será la implicada en la realización de la acción correspondiente. Dentro de los diseños experimentales posibles, el más simple consistiría en comparar el flujo sanguíneo en reposo y el que existe durante la realización de una determinada tarea. A esto se lo denomina *diseño de bloques*, en el que un sujeto alterna períodos de reposo con períodos en los que debe realizar una actividad cognitiva (leer, mover una mano o ver una imagen). La RMf facilitará las zonas cerebrales que aumentan su flujo sanguíneo respecto al período

de reposo y, en consecuencia, se asumirá que esas áreas son las que el sujeto activa durante la tarea. El segundo paradigma más utilizado es el *análisis ligado a acontecimientos* (del inglés, *event-related design*). En este diseño experimental, las actividades y las tareas de control se alternan individualmente, en una sucesión rápida aleatoria o pseudoaleatoria. Aunque resulta más parecido a la realidad del funcionamiento del cerebro, su potencia estadística y explicativa es con frecuencia mucho menor que en el diseño de bloques. En la actualidad, la RMf se utiliza casi de forma exclusiva en el contexto de estudios científicos. En el ámbito clínico, el uso de la RMf se limita casi en exclusiva a la creación de mapas corticales para delimitar áreas cerebrales y determinar el hemisferio dominante para el lenguaje, en la mayoría de los casos, de cara a planificar cirugías en áreas adyacentes.

La otra gran técnica, de alta resolución espacial y, en consecuencia, baja resolución temporal, es la PET, que se basa en la inyección (o inhalación) de una molécula (agua, glucosa o cualquier otra molécula orgánica como fármacos o agonistas de receptores) marcada radiactivamente con un isótopo emisor de positrones (como F-18, O-15, C-11). Los átomos inestables del isótopo liberan positrones que se aniquilarán al contactar con los electrones de otros átomos circundantes. Dicho proceso de aniquilación generará en última instancia dos fotones que se desplazarán a la misma velocidad

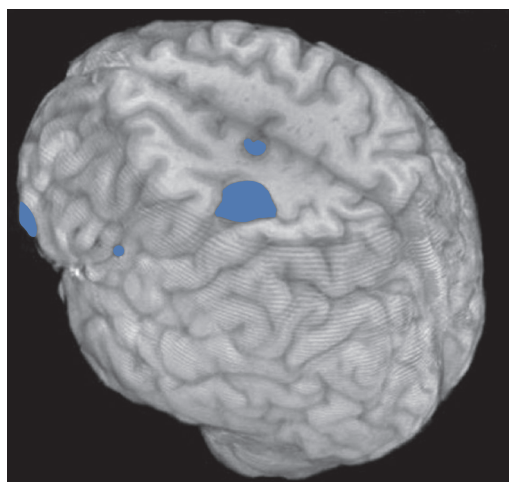


Figura 4-4. Imagen de resonancia magnética funcional.



pero en sentido opuesto. El tomógrafo es un sistema de detección externo que es capaz de mapear el origen de los fotones del proceso de aniquilación positrón-electrón y, por tanto, estimar la localización del proceso metabólico de interés. Generalmente, durante un estudio mediante PET se administra la sustancia marcada en situación basal y tras la realización de la tarea de interés; de este modo se obtienen dos mapas que pueden ser comparados entre sí mediante procedimientos estadísticos. Esto permite detectar áreas cerebrales o cambios moleculares vinculados a la realización de una tarea cognitiva.

El hecho de que la PET permita marcar radiactivamente múltiples sustancias es, sin duda, su principal ventaja con respecto a otras técnicas. Los primeros estudios con PET se realizaron marcando glucosa con flúor-19 o fluorodesoxiglucosa, lo que permitió analizar las diferencias en el consumo de glucosa entre el estado basal y tras una acción determinada. En este sentido, la PET está siendo superada por la RMf. Sin embargo, como se ha comentado, la posibilidad de introducir otras moléculas marcadas (cocaína, agonistas de receptores dopaminérgicos, etc.) permite realizar estudios bioquímico-moleculares y conseguir mapas de receptores, transporte de sustancias a través de las membranas, proyecciones axonales, medidas de plasticidad neuronal, o estudiar la acción de determinadas sustancias químicas, como drogas de abuso o psicofármacos, en los diferentes subsistemas del cerebro.

## ■ HALLAZGOS EN LA ADICCIÓN DESDE LAS TÉCNICAS FUNCIONALES

Los estudios funcionales en el ámbito de las adicciones han servido fundamentalmente para conocer las vías y las áreas cerebrales que intervienen en el propio proceso adictivo, como por ejemplo tras un consumo agudo en sujetos adictos crónicos, en sujetos en abstinencia o durante la fase de *craving*. El conocimiento de los cambios cerebrales –reversibles o irreversibles– que se producen con el abuso de sustancias resulta crucial para dar una explicación a la constelación de síntomas y signos que se observan en estas personas, así como de las propias alteraciones neuropsicológicas que dan cuenta de por qué son adictos o por qué no son capaces de mantener la abstinencia.

## Alcohol

El abuso de alcohol en humanos está asociado a una serie de cambios funcionales en estructuras neuronales del sistema mesocorticolímbico: corteza prefrontal, núcleo estriado y área tegmental ventral.<sup>9</sup> Estas mismas estructuras también muestran diferencias funcionales cuando se presenta a los sujetos una serie de estímulos relacionados con el alcohol (p. ej., imágenes de bebidas alcohólicas) o pequeñas dosis de esta sustancia. En esta línea, se ha evidenciado cómo la activación cerebral de los bebedores sociales y de los adictos al alcohol es cualitativamente diferente. Así, una pequeña dosis de alcohol provoca en los bebedores sociales una activación en la RMf en la circunvolución del cíngulo anterior, mientras que en los adictos la activación se extiende al núcleo *accumbens*, el área tegmental ventral y la ínsula. Este incremento de la actividad cerebral se ha relacionado con el *craving* subjetivo que referían los adictos, pero no los bebedores sociales.<sup>10</sup> Efectivamente, la exposición a estímulos relacionados con el alcohol aumenta el flujo sanguíneo cerebral en la cabeza del núcleo caudado derecho de los adictos y estas diferencias en la señal se correlacionan positiva y significativamente con el *craving* que notifican los sujetos. Por lo tanto, existe un cierto consenso en aceptar que la disfunción en los sistemas de neurotransmisión de la dopamina, el glutamato y los opioides endógenos en el estriado ventral y el núcleo *accumbens* están asociados con el *craving* en el alcohol, y que la activación de estos sistemas en los alcohólicos predice el riesgo de recaída.<sup>11</sup>

En el capítulo 2 se ha analizado desde un punto de vista neuroanatómico el papel de los sistemas dopaminérgicos en el proceso adictivo; desde los estudios con neuroimagen, la PET ha evidenciado una reducción del número de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> en el estriado ventral, lo que se asocia con la intensidad del *craving* y con una mayor activación ante los estímulos relacionados con la sustancia en la corteza prefrontal medial y la circunvolución del cíngulo anterior. Cuando se ha analizado la relación entre el patrón en neuroimagen funcional y el rendimiento neuropsicológico, se ha comprobado que los individuos en abstinencia reciente activan redes neuronales prefrontales más extensas para realizar tareas atencionales superiores o de memoria operativa que los sujetos de los grupos de control. Este hallazgo sugiere que

estos individuos necesitan una activación de mecanismos de compensación para realizar las mismas tareas cognitivas y, en este sentido, el *sobreesfuerzo* puede limitar los recursos disponibles para llevar a cabo otras actividades al mismo tiempo.<sup>12</sup>

## Opiáceos

Los estudios de imagen funcional con adictos a opiáceos expuestos a estímulos relacionados con la sustancia muestran una activación selectiva de la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, así como en diferentes estructuras: el cerebelo, el cíngulo posterior o la ínsula. Además de todas estas estructuras, también se muestra una activación subcortical del sistema de recompensa, especialmente en el estriado, el hipocampo y la amígdala. En los estudios con PET, los adictos presentan una disminución del metabolismo de la glucosa en el tálamo, el cíngulo anterior y la corteza frontal y parietal derecha. Estos hallazgos, especialmente la hipofunción del cíngulo anterior, se han relacionado con los síntomas de impulsividad que presentan estos sujetos.<sup>13</sup> Sin embargo, cuando los individuos se encuentran en abstinencia pero sometidos a tratamiento con agonistas opioides (metadona o buprenorfina), comienzan a mostrar un rendimiento cognitivo similar al de los controles en pruebas de control inhibitorio, aunque, al igual que se ha comentado en el alcohol, activando un mayor número de áreas frontoparietales y cerebelares que los controles. Es decir, los adictos necesitan poner en marcha más circuitos para realizar las mismas tareas inhibitorias. También se ha observado que los adictos a opiáceos en abstinencia hiperactivan la corteza orbitofrontal al realizar pruebas de toma de decisiones y ejecutan estas tareas asumiendo más riesgos que los sujetos de los grupos de control, aunque obtengan rendimientos similares. Estos resultados sugieren que los adictos a opiáceos pueden ser menos sensibles al castigo que otros grupos poblacionales, o que utilizan menos la retroalimentación (*feedback*) externa para guiar su conducta, lo que podría estar relacionado con la conducta adictiva.<sup>14</sup>

## Cannabis

Se ha comprobado cómo el consumo de cannabis es capaz de producir un aumento del flujo sanguí-

neo cerebral global en reposo y, más concretamente, en el lóbulo temporal izquierdo. Tras un consumo agudo se incrementa también la actividad en el cíngulo anterior, ínsula, corteza prefrontal y cerebelo. Estos cambios funcionales se han relacionado con la aparición de experiencias disociativas, despersonalización y de estados confusionales. Sin embargo, en los consumidores crónicos lo que se evidencia es, en términos generales, una reducción del flujo cerebral respecto a los controles en el cíngulo anterior y la corteza prefrontal; esta reducción se ha relacionado con un menor rendimiento cognitivo en tareas de estimación del tiempo, atención, memoria operativa, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones y velocidad psicomotora.<sup>15</sup>

Por otro lado, se ha observado cómo los consumidores crónicos de cannabis activan un área mayor en la corteza prefrontal y el hipocampo que los controles mientras ambos realizan tareas con sobrecarga ejecutiva y de memoria; esto sugiere la existencia de mecanismos de compensación. Probablemente, gracias a estos mecanismos, el rendimiento cognitivo en los test neuropsicológicos es con frecuencia similar entre los grupos. En pruebas de inhibición de respuestas automatizadas mediante RMf, los consumidores de tetrahidrocannabinol presentan una menor activación en el cíngulo anterior izquierdo, corteza prefrontal dorsolateral bilateral, corteza prefrontal ventromedial izquierda y una mayor activación en el hipocampo bilateral, y desde el punto de vista clínico se observa un mayor número de errores por impulsividad disfuncional. Se han obtenido resultados similares, en términos de peor ejecución y diferente patrón de activación neuronal, en pruebas de toma de decisiones mientras se registraba la RMf.

## Cocaína

La administración aguda de cocaína produce una activación del núcleo caudado, el cíngulo anterior, la corteza prefrontal y el área tegmental ventral. Durante la fase de *craving*, la máxima activación se encuentra en el núcleo *accumbens* y la circunvolución parahipocámpica. Además de estas áreas, durante el *craving* se encuentran activadas áreas del cíngulo anterior o tálamo. La actividad en algunas de estas áreas —frontal precentral izquierda, cíngulo posterior y temporal superior— se relaciona con

un mayor riesgo de recaídas. Todos estos hallazgos siguen apuntando a la estrecha relación que mantiene el sistema mesocorticolímbico con la adquisición y el mantenimiento de las conductas adictivas. Los estudios con PET han evidenciado cómo durante el consumo se produce una liberación masiva de dopamina en el estriado que se correlaciona con la sensación placentera que experimenta el sujeto; la cocaína ejerce su efecto principal a través del bloqueo del transportador de la dopamina, lo que genera un aumento en la concentración sináptica de ésta. Sin embargo, a largo plazo, el consumo de cocaína provoca una reducción de los receptores  $D_2$  y una disminución de la liberación de dopamina en el estriado, lo cual condiciona una progresiva disminución del efecto placentero que se observa en el consumo a largo plazo.<sup>16</sup>

### Éxtasis

El efecto más específico del MDMA sobre el cerebro humano es la alteración en la neurotransmisión serotoninérgica. Estos hallazgos han sido confirmados mediante estudios realizados con PET y SPECT donde se ha encontrado que consumidores de MDMA presentan una reducción de la densidad del transportador de serotonina en el neocórtex y una relación positiva entre la abstinencia de éxtasis y la recuperación de niveles de transportador. Algunos estudios han analizado más concretamente el receptor de serotonina 2A, cuya densidad se ve reducida en consumidores actuales de MDMA, y se incrementa por encima de los controles con la abstinencia prolongada. Se ha sugerido que esta modificación podría deberse a un mecanismo compensatorio frente a la reducción a largo plazo de la liberación de serotonina detectada en estos pacientes. Otros trabajos han relacionado la depleción serotoninérgica con la hipoactivación en áreas frontales (área 9 de Brodmann), occipitales (área 18) y temporales (áreas 21 y 22).<sup>17</sup>

También se han estudiado las alteraciones en la señal de flujo sanguíneo cerebral con la exposición crónica a MDMA. En estos estudios se ha observado que los consumidores de MDMA, tras un período de 2 semanas de abstinencia, presentaban una reducción en el flujo sanguíneo cerebral en los núcleos caudados, corteza parietal superior y corteza prefrontal dorsolateral derecha. Del mismo modo, exhibían una reducción en el metabolismo de glucosa en el estriado, amígdala e hipocampo,

aunque esta disfunción metabólica no es consistente en todos los estudios.

Existen pocos trabajos realizados en consumidores crónicos de éxtasis mediante neuroimagen funcional durante la ejecución de pruebas cognitivas. Además, ese reducido número de estudios está influido por la presencia de policonsumo. Aunque por esta razón los estudios no son muy consistentes, se ha encontrado una reducción de activación en el hipocampo en pruebas de memoria episódica, mientras que otros han notificado una mayor activación en esta estructura durante la realización de pruebas de memoria operativa.<sup>17</sup>

### ■ CONCLUSIONES

Las técnicas de neuroimagen se han convertido en los últimos años en la piedra angular de las neurociencias, en la medida que permiten investigar el cerebro *in vivo*, ya sea estructural como funcionalmente. En términos generales, las técnicas estructurales nos han permitido conocer cómo algunos adictos presentan cambios morfológicos o volumétricos en diferentes estructuras relacionadas con la adicción, como la corteza prefrontal, los ganglios basales, el hipocampo o la amígdala. En algunos casos se describe en términos de atrofia cortical o a propósito de la densidad de la sustancia blanca. En otros casos se ha descrito cómo la acumulación de pequeños episodios vasculares, ya sea por vasoespismo, embolización de sustancias insolubles o hipertensión tras el consumo agudo, puede explicar la clínica neuropsicológica. Por otro lado, las técnicas funcionales muestran cómo los adictos activan más que los controles las mismas regiones, o lo hacen en regiones más extensas, o incluso activan otras regiones cerebrales para obtener los mismos resultados. En la abstinencia, parece que dichos resultados son los contrarios, y lo que se observa en general es una pérdida de función por déficit en los procesos neurológicos subyacentes, que habitualmente se relaciona a su vez con variaciones en el número de receptores dopaminérgicos o serotoninérgicos.

Sin embargo, aunque todos estos hallazgos están sobre la mesa y no deben ignorarse dado su indudable interés explicativo, el lector de esta obra, como científico en formación, no debe confundirse y concluir, al margen de la razón o del fundamento

científico, que el uso esporádico o recreativo de drogas produce, en términos de causa-efecto, daño cerebral. Eso ni siquiera podría afirmarse para el abuso de estas sustancias. Todos estos resultados se obtienen valorando a individuos adictos que han mantenido un intenso consumo durante muchos años, en ocasiones durante décadas. Eso no desvirtúa los hallazgos en ningún caso, pues se han logrado en una situación controlada de laboratorio y los datos son resultado de complejos algoritmos estadísticos. Sin embargo, el uso clínico de las técnicas de neuroimagen sigue teniendo algunas carencias. En efecto, su uso como estudio complementario en

un caso concreto no resulta determinante; disponer de la RM o la SPECT de una persona que acude a un servicio de tratamiento de la adicción para solicitar ayuda habitualmente tiene poca utilidad, pues con frecuencia los propios especialistas clínicos califican dichas pruebas como «sin alteraciones».

Afortunadamente, la sensibilidad clínica de todas estas técnicas está en continuo desarrollo y en las próximas décadas seguirán produciéndose nuevos hallazgos y, probablemente, junto a la mejora de las técnicas ya existentes, se crearán otras nuevas que captarán fenómenos de la realidad cerebral hasta ahora desconocidos.

## ■ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Detre JA. Clinical applicability of functional MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:808-15.
2. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637-48.
3. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-21.
4. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol* 2010;20:1492-501.
5. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Addictive illegal drugs: structural neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:803-8.
6. Rojas R, Riascos R, Vargas D, Cuellar H, Borne J. Neuroimaging in drug and substance abuse part I: cocaine, cannabis, and ecstasy. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:231-8.
7. Bandettini PA. What's new in neuroimaging methods? *Ann N Y Acad Sci* 2009;1156:260-93.
8. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9868-72.
9. Filbey FM, Claus E, Audette AR et al. Exposure to the taste of alcohol elicits activation of the mesocorticolimbic neurocircuitry. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1391-401.
10. Myrick H, Anton RF, Li XB et al. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: Relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:393-402.
11. Heinz A, Beck A, Grusser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol* 2009;14:108-18.
12. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007;17:239-57.
13. Gruber SA, Silveri MM, Yurgelun-Todd DA. Neuropsychological consequences of opiate use. *Neuropsychol Rev* 2007;17:299-315.
14. Ersche KD, Fletcher PC, Roiser JP et al. Differences in orbitofrontal activation during decision-making between methadone-maintained opiate users, heroin users and healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2006;188:364-73.
15. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002;59:1337-43.
16. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry* 2004;9:557-69.
17. Cowan RL. Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology* 2007;189:539-56.

## ACTIVIDADES

1. Localice las principales estructuras del cerebro relacionadas con la adicción explorando *on-line* un atlas cerebral basado en técnicas de neuroimagen. Para ello puede servirse del sitio web de la Escuela Médica de Harvard (disponible en: [www.med.harvard.edu/aanlib](http://www.med.harvard.edu/aanlib)), que cuenta con un visor 3D de anatomía normal con RM y PET (en inglés, *normal anatomy in 3D with MRI/PET*).
2. Imagine un estudio científico que permita concluir que el abuso o la adicción a una determinada sustancia provoca, en términos de causa-efecto, una determinada lesión cerebral en los humanos; ¿es viable dicha investigación desde el punto de vista ético? Razone su respuesta.
3. Si la adicción al teléfono móvil, por ejemplo, puede resultar un trastorno profundamente incapacitante y, en términos neurobiológicos, se sostiene por los mismos mecanismos que la adicción a las sustancias, valore por qué sólo se suelen evidenciar diferencias estructurales en consumidores crónicos de sustancias ilegales.
4. Analice los siguientes títulos de investigaciones científicas adoptando una postura defensora radical de *la adicción como enfermedad* e intente establecer en cada caso quiénes configuraban el grupo de enfermos mentales o enfermos cerebrales y quiénes formaban el grupo control. Comprará que la existencia de alteraciones estructurales o funcionales observadas mediante neuroimagen no determina, en ningún caso, que un fenómeno se trate de una enfermedad sino, quizá, un grupo poblacional (Fig. 4-5).

A

9240 • The Journal of Neuroscience, October 8, 2003 • 23(27):9240–9245

Behavioral/Systems/Cognitive

### Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians

Christian Gaser<sup>1,2</sup> and Gottfried Schlaug<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, and <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Jena, D-07743 Jena, Germany

B

Exp Brain Res (2006) 174: 101–108  
DOI 10.1007/s00221-006-0429-3

RESEARCH ARTICLE

Elke R. Gizewski · Eva Krause · Sherif Karama  
Anneke Baars · Wolfgang Senf · Michael Forsting

### There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing of erotic stimuli: a fMRI study

C

Behavioral Neuroscience  
2007, Vol. 121, No. 2, 237–248Copyright 2007 by the American Psychological Association  
0735-7044/07/\$12.00 DOI: 10.1037/0735-7044.121.2.237

### Neural Correlates of Sexual Arousal in Homosexual and Heterosexual Men

Adam Safron, Bennett Barch, J. Michael Bailey, Darren R. Gitelman, Todd B. Parrish, and Paul J. Reber  
Northwestern University

**Figura 4-5.** Músicos frente a no músicos (A); mujeres en diferentes fases del ciclo menstrual (B); heterosexuales frente a homosexuales (C); ¿cuál es el grupo de enfermos mentales o cerebrales en cada caso?

