

# **ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL EN CONSUMIDORES ACTIVOS DE PASTA BASE Y CLORHIDRATO DE COCAÍNA**

Hernán Ignacio Delgado Vivas

Tesis de Grado  
Licenciatura en Ciencias Biológicas  
Opción Neurociencias

Orientador: Dr. Rodolfo Ferrando

Universidad de la República  
Facultad de Ciencias



Febrero 2011

## **AGRADECIMIENTOS**

A Rodolfo Ferrando por brindarme la oportunidad de vivir esta experiencia. Por su tiempo, su dedicación, sus enseñanzas, sus ganas; por ser y estar.

Al personal técnico del Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas por su invaluable participación en el presente proyecto.

A todos/as los/as integrantes del Centro de Medicina Nuclear por hacer este proceso aún más disfrutable.

A cada uno/a de los/las participantes que integraron los distintos grupos de estudio con el fin de contribuir a la generación de nuevos conocimientos.

Al Programa de Desarrollo Tecnológico del Ministerio de Educación y Cultura por financiar el proyecto.

A los amigos colgados que prestaron su cerebro por unas horas con el fin de completar nuestro grupo control.

A Helena González y Daniella Agrati, acompañantes en un viaje neuronal enriquecedor fantástico, así como a las demás integrantes de la Sección de Fisiología y Nutrición de la Facultad de Ciencias.

A *la banda* incondicional de hermanos/as y amigos/as que me acompañaron en esta etapa; por el aprendizaje invisible...

A mis padres por el sacrificio, el esfuerzo, la energía, la ternura, el amor; las palabras, la curiosidad y la pasión.

A la Universidad de la República por darme la oportunidad de crecer.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
1.1 ¿QUÉ ES LA PASTA BASE DE COCAÍNA?.....	3
1.2 ASPECTOS CLÍNICOS DEL CONSUMO DE PBC.....	5
1.3 NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A DERIVADOS DE LA COCAÍNA.....	6
1.3.1 DOPAMINA Y ADICCIÓN.....	6
1.3.2 CIRCUITOS PREFRONTALES-SUBCORTICALES Y ADICCIÓN.....	8
1.4 IMAGEN FUNCIONAL CEREBRAL.....	13
1.4.1 TÉCNICAS DE IMAGEN FUNCIONAL CEREBRAL.....	13
1.4.1.1 PET.....	14
1.4.1.2 SPECT DE PERFUSIÓN CEREBRAL.....	15
1.4.1.2.1 RADIOFÁRMACOS PARA SPECT DE PERFUSIÓN CEREBRAL.....	16
1.4.1.2.2 CONSIDERACIONES TÉCNICAS DEL SPECT CEREBRAL.....	18
1.5 ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN DE EFECTOS NEUROLÓGICOS DE PBC...19	
1.5.1 ESTUDIOS PRECLÍNICOS.....	19
1.5.2 ESTUDIOS DE IMAGEN FUNCIONAL.....	21
1.5.2.1 PET Y SPECT EN DROGAS DE ABUSO.....	21
1.5.2.2 NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN LA ADICCIÓN A COCAÍNA.....	22
1.5.2.3 NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN LA ADICCIÓN A PBC.....	24
1.6 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.....	24
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
3.1 PACIENTES.....	27
3.2 SPECT DE PERFUSIÓN CEREBRAL.....	28
3.3 RADIOFÁRMACO.....	28
3.4 CONDICIONES DE INYECCIÓN DEL RADIOFARMACO.....	29
3.5 ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES.....	29
3.6 PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES.....	30
3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
3.8 PRESENTACION DE RESULTADOS.....	31
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
4.1 COMPARACIÓN ADICTOS A PBC CON CONTROLES NORMALES.....	33
4.2 COMPARACIÓN DE ADICTOS A CC CON CONTROLES NORMALES.....	35
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>38</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>7. REFERENCIAS.....</b>	<b>50</b>

## RESUMEN

El consumo de pasta base de cocaína (PBC) representa en la actualidad un serio problema para nuestro país. La PBC es una de las formas fumables de cocaína, que se obtiene en etapas previas a la obtención de clorhidrato de cocaína (CC) en el proceso de extracción del alcaloide cocaína a partir de la planta de coca (*Erythroxylum coca*).

Debido a su composición, algunos de los efectos producidos por la PBC son también observados en consumidores de CC (aumento de alerta, euforia, desinhibición, disforia). No obstante, el perfil psiquiátrico de los consumidores de PBC es sustancialmente diferente. Los cambios de conducta, el aumento de la impulsividad y la agresividad, así como el potencial adictivo que genera esta droga, distinguen clínicamente al consumidor de PBC de los usuarios de CC.

Se ha vinculado la disfunción de tres circuitos prefrontales con los trastornos conductuales producidos por el consumo sostenido de drogas: el circuito orbitofrontal, el prefrontal dorsolateral y el circuito del cíngulo anterior. En términos generales, estos circuitos regulan varios aspectos del comportamiento, incluyendo funciones ejecutivas, motivación, impulsividad y comportamiento social. En este sentido, se planteó que la disfunción de la corteza prefrontal en pacientes consumidores crónicos de PBC sería de mayor grado en comparación con aquellos de CC.

Así, el objetivo del presente trabajo fue evaluar mediante la técnica de SPECT de perfusión cerebral las alteraciones en la funcionalidad cerebral producidas por el consumo crónico de PBC y compararlas con las producidas por el abuso crónico de CC, el cual ya ha sido abordado con enfoques similares.

Acorde a lo esperado, la disminución del flujo sanguíneo cerebral regional fue netamente superior en los consumidores de PBC.

Los resultados evidenciaron la presencia de hipoperfusión en circuitos prefrontales-subcorticales, estructuras límbicas y corteza de asociación en consumidores activos de PBC. En efecto, las alteraciones de mayor grado se evidenciaron en regiones cuya disfunción ha sido asociada con incrementos en la expresión de conductas impulsivas, desinhibidas y antisociales, así como con la manifestación de fallas en el correcto procesamiento emocional y afectivo, fenómenos claves de esta compleja patología. Estos resultados componen un hallazgo

trascendental en vías de dilucidar los sustratos biológicos de los déficits neuropsicológicos que presentan los consumidores de PBC.

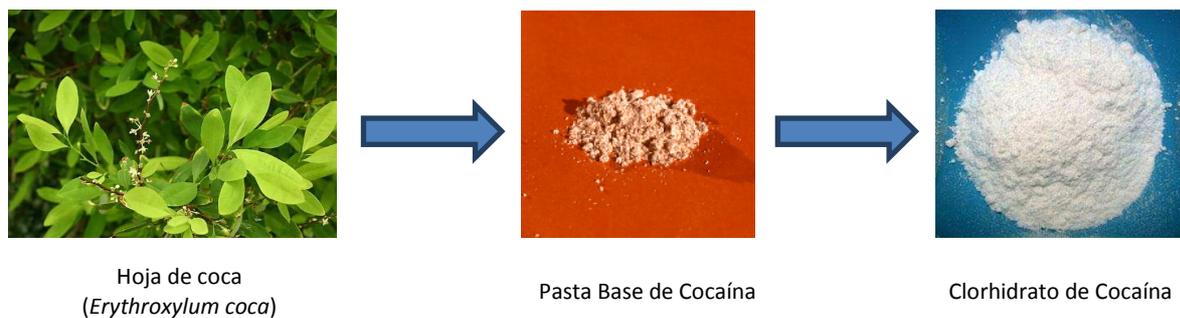
El presente trabajo aporta información relevante en el marco de una línea de investigación más extensa que pretende aportar evidencias que permitan un abordaje terapéutico efectivo de esta compleja patología, tarea que en función de la incidencia geográfica de la problemática, ha quedado encomendada a la comunidad académica sudamericana.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ¿QUÉ ES LA PASTA BASE DE COCAÍNA?

La aparición de la pasta base de cocaína (PBC) en el mercado de drogas ilegales ha repercutido considerablemente en nuestra sociedad. La PBC se instauró en América Latina en la década del 70, y desde entonces la problemática asociada a dicha sustancia ha ido en aumento, auspiciada por la acompasada acentuación de las desigualdades sociales en el continente (1). No obstante, el consumo de PBC en Uruguay emerge como un problema social en el año 2002, a raíz de la crisis socio-económica que sufrió el país. Ésta favoreció el establecimiento definitivo de la PBC en el mercado de drogas ilegales, debido principalmente a su bajo costo y fácil procesamiento. Es así que hoy en día la PBC es la tercera sustancia ilegal más consumida, precedida por la marihuana y la cocaína. A pesar de su baja prevalencia en la población general (0,8%), su consumo se encuentra concentrado en las zonas más vulnerables del punto de vista social, económico y educativo. En estas regiones, la prevalencia alcanza el 8%. Asimismo, se calcula que el 60% de los sujetos que han consumido PBC han desarrollado signos de dependencia, abuso o uso problemático (2), lo que da cuenta de su elevado poder adictivo.

La PBC es una de las formas fumables de cocaína, semejante al crack. Sin embargo, a diferencia de este último, la PBC es un producto que se obtiene en etapas previas a la obtención de clorhidrato de cocaína (CC) en el proceso de extracción del alcaloide cocaína partir de la planta de coca (*Erythroxylum coca*) y no posteriormente (Fig. 1). El proceso de extracción posee varias etapas de purificación, por intermedio de las cuales usualmente se alcanza cocaína en forma inhalable. Es así que la pasta base constituye un extracto no purificado de hojas de coca, con un contenido de cocaína variable que depende de su procesamiento alternativo, el cual comprende la adición de diversas sustancias químicas que incrementan su toxicidad (1,3).



**Figura 1.** Etapas del procesamiento de la hoja de coca hasta la obtención del clorhidrato de cocaína.

Hasta el momento, los estudios realizados con el objetivo de determinar la composición química de la PBC son escasos (4,5), pero de gran valor. Dichos estudios permitieron identificar diferentes sustancias en muestras de PBC incautadas, en las cuales se detectó la presencia de cocaína como principal alcaloide, así como de otros compuestos como ecgonina, trans-cinamoil ecgonina, cis-cinamoil ecgonina y otras sustancias que aún no han podido ser identificadas. Asimismo, se evidenció la presencia de adulterantes activos e inactivos. Entre los primeros se destaca principalmente la presencia de cafeína y no de lidocaína o anfetamina, usuales adulterantes utilizados para “cortar” drogas como cocaína. Por otra parte, entre los adulterantes inactivos, además de las impurezas de origen (derivados del petróleo y carbonatos), se ha identificado harina de trigo, polvo de ladrillo y azúcar, productos vinculados al procesamiento casero realizado por los traficantes con el objetivo de diluir la droga (1).

Por otra parte, la forma de consumo de las cocaínas parece ser un determinante clave de su efecto farmacológico, toxicidad y potencial adictivo. En este sentido, la diferencia en la vía de administración podría ser un factor esencial a la hora de comprender los efectos diferenciales producidos por la PBC en el Sistema Nervioso Central (SNC) con respecto al CC. Las formas fumables de cocaína atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica demorando solo 5 segundos en producir efectos en el SNC, lo cual contrasta con la cocaína inhalable en su forma de clorhidrato, cuyos efectos se demoran 30 segundos (1,3,5). Sin embargo, todavía no se han obtenido evidencias suficientes que manifiesten la importancia de la vía de administración en la justificación de los efectos devastadores de la PBC, y de las diferencias en su perfil adictivo con respecto al de CC.

## 1.2 ASPECTOS CLÍNICOS DEL CONSUMO DE PBC

La PBC es una forma de cocaína alcalina que posee un bajo punto de volatilización, el cual le brinda la propiedad de ser fumable. En este sentido, aunque es sabido que la velocidad a la cual las drogas estimulantes entran al cerebro es clave en la magnitud del efecto reforzador (1,3) que éstas producen, los mecanismos que subyacen al potencial adictivo de la PBC restan ser esclarecidos. Aquí recae la importancia del estudio de la composición química de la PBC, ya que los distintos compuestos que adulteran las muestras, sumados a la vía de administración, podrían ser los causantes de las diferencias en la sintomatología clínica de los consumidores de PBC con respecto a los de CC.

El consumo de PBC conduce al individuo a través de cuatro fases claramente distinguibles en la clínica: euforia, disforia, alucinaciones y psicosis paranoide; pudiendo provocar intoxicaciones severas, psicosis prolongadas o recaídas de psicosis e inclusive la muerte en casos extremos. Diversos estudios (6,7) han descrito la fenomenología clínica producida por su consumo. Se ha observado que seguidamente a la inhalación del humo aparece un efecto breve (*high*), de intenso placer, que cae de forma brusca a los 3 o 4 segundos. Los consumidores suelen presentar un aumento de la presión arterial, temperatura corporal, frecuencia respiratoria y cardíaca, así como alteraciones motrices e hipersensibilidad sensorial. Al cesar los efectos, aparece un síndrome ansioso-depresivo, donde el consumidor experimenta angustia y deseo incontrolable de volver a consumir (*craving*). En el estadio post-efecto se presenta un estado de agotamiento, irritabilidad, sudoración y sueño. Estos síntomas pueden desaparecer en pocas horas y dar paso a un nuevo episodio de consumo. El consumo crónico de PBC produce un deterioro bio-psico-social intenso. Se puede observar una reducción marcada del peso corporal (factor que se utiliza en la clínica como marcador de consumo activo), insomnio e irritabilidad, alteraciones cognitivas (de memoria y concentración), conductas antisociales o asociadas a actos violentos, desinterés laboral y académico, y un estado de psicosis paranoide.

Debido a su composición, algunos de los efectos producidos por la PBC son también observados en consumidores de CC (aumento de alerta, euforia, desinhibición, disforia). No obstante, el perfil psiquiátrico de los consumidores de PBC

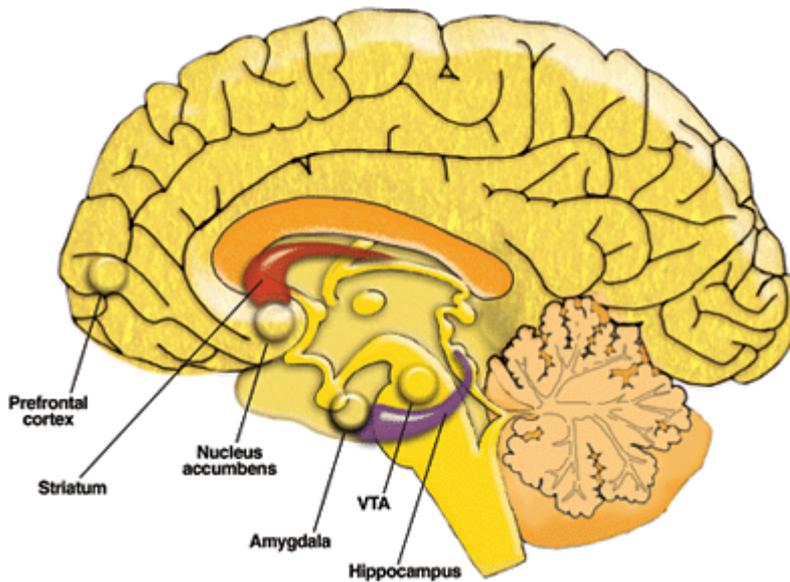
es sustancialmente diferente. Los cambios de conducta, el aumento de la impulsividad y la agresividad, así como el potencial adictivo que genera esta droga, distinguen clínicamente al consumidor de PBC de los usuarios de otras drogas de abuso como el CC (1,5,8).

### 1.3 NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A DERIVADOS DE LA COCAÍNA

La adicción es una compleja enfermedad cerebral que resulta de la repetida intoxicación por drogas y es modulada tanto por factores genéticos y ambientales como por aquellos vinculados a la experiencia (9). Los procesos neurobiológicos que la acompañan aún no son del todo entendidos. Si bien recientemente se creía que la adicción a drogas involucraba principalmente procesos de recompensa mediados por regiones límbicas, estudios de neuroimagen han implicado áreas adicionales, especialmente regiones de la corteza prefrontal (CPF) (10,11,12).

#### 1.3.1 DOPAMINA Y ADICCIÓN

Los estudios realizados en el campo de las adicciones han puesto de manifiesto que el sistema dopaminérgico es uno de los sitios cruciales implicados en los trastornos adictivos. En efecto, a pesar de que las drogas de abuso exhiben un amplio rango de estructuras químicas y modos de acción, el principio que las unifica es que desencadenan considerables incrementos extracelulares de dopamina (DA) en regiones límbicas (13), los cuales han sido asociados con sus efectos reforzadores. La principal región límbica que exhibe dicho incremento de DA es el núcleo accumbens (NAc). Éste es el principal componente del estriado ventral, situado estratégicamente para recibir importante información desde la amígdala, hipocampo y lóbulo frontal (Fig. 2), lo cual lo posiciona como un componente clave en el control de comportamientos de recompensa vinculados a los reforzadores naturales, estando también involucrado en los procesos de adicción (14).



**Figura 2.** Esquema que muestra las principales estructuras del sistema mesocorticolímbico.

En lo que a la PBC se refiere, estudios preclínicos (5,15) han logrado evidenciar que el elevado contenido de cocaína presente en algunas de las muestras incautadas, tendría un papel preponderante en el efecto neuroquímico inducido por la droga. El modo de acción de la cocaína consiste en el bloqueo del transportador dopaminérgico (DAT), lo cual impide la recaptación de DA (16). Como consecuencia de dicho bloqueo se produce el mencionado incremento de las concentraciones de DA en el estriado ventral. Sin embargo, durante la intoxicación, el incremento de DA mesolímbica se da tanto en sujetos adictos como en no adictos, por lo cual este fenómeno por si solo ha sido insuficiente a la hora de explicar las patologías adictivas (17). Esta disyuntiva promovió un cambio de foco en el estudio de los procesos neurobiológicos que median la drogadicción, el cual pasó de situarse en los efectos agudos del consumo de drogas a centrarse en las modificaciones neuroadaptativas vinculadas al consumo crónico. Esta nueva visión pretende determinar los mecanismos genéticos, epigenéticos, celulares y moleculares que median la transición de un consumo de drogas ocasional y controlado, a la pérdida de control del comportamiento y búsqueda constante de drogas que determina el permanente ciclo de recaídas que sufren los sujetos adictos en los intentos de desintoxicación. En este sentido, se ha sugerido que los incrementos en la liberación de DA y el consecuente desbalance dopaminérgico de los circuitos que ésta integra y modula, promoverían la ocurrencia de cambios estructurales y funcionales en diferentes regiones del cerebro, particularmente en la CPF.

A la hora de analizar qué estructuras cerebrales aparte de las correspondientes al sistema de recompensa podrían estar involucradas en la adicción, es importante considerar que los síntomas clave de la adicción a drogas en los seres humanos son el consumo compulsivo y el intenso impulso de consumir a expensas de cualquier otro comportamiento. Estudios de imagen funcional cerebral han caracterizado áreas y circuitos del cerebro involucrados en varias etapas del proceso de adicción (intoxicación, abstinencia y *craving*) (18,19,20,21) y han vinculado la actividad de estos circuitos neuronales a los cambios del comportamiento. Se ha documentado que la intoxicación aguda con CC da como resultado patrones de activación y desactivación que incluyen regiones cerebrales conectadas con el sistema dopaminérgico y que se encuentran asociadas a procesos de recompensa, memoria, motivación y control de comportamientos. Es así que se ha sugerido (22) una red de cuatro circuitos involucrados en la interacción entre las drogas de abuso y los trastornos adictivos: (a) recompensa, localizado en el núcleo accumbens y el pálido ventral; (b) motivación/impulso, localizado en la corteza orbitofrontal y la corteza frontal ventromedial; (c) memoria y aprendizaje, localizado en la amígdala y el hipocampo; y (d) control, ubicado en la corteza prefrontal y el cíngulo anterior.

Dichos circuitos reciben inervación directa de neuronas dopaminérgicas y están también conectados entre sí a través de proyecciones tanto glutamatérgicas como gabaérgicas, directas e indirectas. Por lo tanto, muchos de los procesos que median la adicción a drogas no dependen únicamente de las variaciones extracelulares de DA en regiones límbicas, sino también de las alteraciones neuroadaptativas que se producen en los sistemas de neurotransmisión del glutamato y GABA (23), que determinan la consecuente disfunción de estos circuitos.

### 1.3.2 CIRCUITOS PREFRONTALES-SUBCORTICALES Y ADICCIÓN

Un comportamiento flexible y dirigido hacia objetivos concretos requiere un sistema de control cognitivo adaptativo que permita seleccionar la información relevante en un contexto determinado. En el comportamiento dirigido, la toma de decisiones está basada en la anticipación del resultado de la acción, y las diferencias

entre la recompensa anticipada y la obtenida pueden ser utilizadas para optimizar el comportamiento. En este sentido, evidencias de la neurociencia cognitiva han comenzado a converger en que diferentes regiones de la CPF están al servicio del control cognitivo del comportamiento, denominado control ejecutivo (24). En términos generales, las funciones de control ejecutivo abarcan al conjunto de habilidades cognitivas que son responsables de la planificación, iniciación, secuenciación y supervisión de comportamientos complejos dirigidos hacia objetivos específicos (25).

Una partición arquitectónica de la CPF ofrece tres divisiones principales: (i) CPF lateral, (ii) corteza orbitofrontal (COF) y (iii) corteza frontal medial (CFM). Dentro de la CPF lateral se puede distinguir la CPF dorsolateral y la ventrolateral o inferolateral. Asimismo, dentro de la COF podemos distinguir las porciones medial y lateral. Finalmente, dentro de la CFM se puede distinguir la corteza cingulada anterior y la circunvolución frontal medial (24).

Todas las áreas de la CPF están interconectadas, conformando un sistema con extensas proyecciones hacia y desde casi todas las regiones del cerebro. En efecto, la CPF posee proyecciones bilaterales con los circuitos gangliobasales-tálamo-corticales, así como con las cortezas de asociación temporal, parietal y occipital, circuitos límbicos y núcleos en el tronco cerebral. Estas conexiones sitúan a la CPF como un sustrato ideal para la regulación de varios aspectos del comportamiento (24).

Por una parte, se ha descrito (26) que las situaciones que requieren control cognitivo usualmente requieren la coactivación de tres regiones prefrontales: dorsolateral, ventrolateral y el cíngulo anterior dorsal. Por otro lado, también se ha visto que varias subdivisiones de la CPF pueden ser consideradas esenciales para la implementación de diferentes funciones de control cognitivo. No obstante, incluso cuando se reconoce cierto grado de especialización funcional dentro de la CPF, no se puede sostener que cualquier área de la misma está abocada a una única función.

En lo que a las adicciones se refiere, se ha evidenciado que diversas regiones de la CPF trabajan en conjunto con el estriado formando una extensa red responsable del procesamiento de información referente a recompensas, aprendizaje asociado a recompensas y formación de hábitos (27,28), cuya disfunción está directamente implicada con los trastornos comportamentales producidos por el consumo sostenido de drogas. La perturbación de los procesos cognitivos y emocionales regulados a nivel

cortical característicos en esta patología determinan una notable sobrevaloración de los efectos reforzadores vinculados a las drogas, a expensas de una subvaloración de los reforzadores naturales, que producen en última instancia déficits en el control del impulso y la toma de decisiones. En efecto, se ha vinculado la disfunción de tres circuitos particulares a estas alteraciones del comportamiento: el circuito orbitofrontal, el prefrontal dorsolateral, y el circuito del cíngulo anterior (29).

La COF es un área neuroanatómicamente conectada con regiones cerebrales involucradas con los efectos reforzadores de las drogas de abuso y está asociada con la expresión de comportamientos socialmente adaptados y la correcta expresión de las emociones. En efecto, el NAc, región cerebral considerada como el principal sustrato vinculado con los efectos reforzadores de las drogas de abuso (13), se proyecta hacia la COF a través del núcleo mediodorsal del tálamo. Asimismo, ésta envía densas proyecciones hacia el NAc. Por otra parte, la COF también recibe proyecciones directas desde células dopaminérgicas ubicadas en el área tegmental ventral (ATV), núcleo asociado directamente con los efectos reforzadores de las drogas de abuso (31), así como proyecciones directas e indirectas (a través del tálamo) desde otras regiones límbicas asociadas con los efectos reforzadores, como la amígdala, el giro cingulado y el hipocampo. Dada la complejidad y reciprocidad de estos circuitos, la COF parecería no ser sólo un objetivo directo de los efectos de las drogas de abuso, sino también una región capaz de integrar información procedente de diversas áreas límbicas, modulando así la respuesta de estas regiones ante el consumo.

La COF posee dos subdivisiones mayores: una división lateral y otra medial. El circuito orbitofrontal lateral media los comportamientos sociales y empáticos, y toma parte de la asociación afectiva de los objetos. Los trastornos en la personalidad son el sello distintivo de las personas con disfunción orbitofrontal lateral, destacándose los cambios bruscos de humor, una marcada fragilidad emocional y una alta irritabilidad. Además, estas personas presentan dificultad en el reconocimiento de señales sociales, así como de emociones de otras personas, y se destacan por poseer un comportamiento desinhibido e impulsivo. Por su parte, la COF medial parece estar mayormente involucrada con el humor, las emociones y los impulsos apetitivos (30).

En los usuarios de drogas, se ha sugerido que la estimulación dopaminérgica intermitente producida por el consumo crónico daría lugar a la disfunción de la COF a

través del circuito estriado-tálamo-orbitofrontal. En este sentido, diversos estudios en humanos y roedores han demostrado que lesiones en la COF perjudican la correcta integración de pensamientos, experiencias, emociones y respuestas motoras, impidiendo una efectiva orientación del comportamiento (32,33,34,35) y generando resistencia a la extinción de respuestas comportamentales asociadas a recompensas. Así, la disfunción de este circuito en los sujetos adictos parecería ser un factor clave a la hora de explicar el comportamiento compulsivo y la exagerada motivación por obtener la droga a expensas de consecuencias adversas.

En el circuito prefrontal dorsolateral, las fibras corticales se proyectan hacia el núcleo caudado, que también recibe inervaciones de la corteza parietal posterior y área premotora. El circuito luego se conecta con el globo pálido y la sustancia nigra reticulada, continuando hacia el núcleo medio dorsal y ventral anterior del tálamo. Finalmente es cerrado mediante proyecciones talámicas hacia la región dorsolateral de la CPF (29). Diversos estudios han vinculado funcionalmente a la CPF dorsolateral con una serie de funciones cognitivas superiores, incluyendo la selección de objetivos, planificación, secuenciación, falta de motivación y autocontrol (25). Asimismo, se ha documentado que pacientes que presentan daños en esta región poseen severas dificultades la toma de decisiones favorables a largo plazo. En efecto, déficits en la memoria de trabajo también han sido atribuidos a la disfunción de la CPF dorsolateral. La memoria de trabajo es un sistema de almacenamiento temporal de información que es necesario para llevar adelante operaciones cognitivas complejas. En este sentido, se ha evidenciado que defectos en el funcionamiento de este sistema acarrear errores en la toma de decisiones (36).

El cíngulo anterior se ubica en la superficie medial de la CPF, y abarca regiones que son claves para el procesamiento cognitivo, emocional y motor (37).

Las regiones frontales que integran este circuito se conectan con el estriado ventral, que a su vez recibe proyecciones de regiones paralímbicas como la amígdala y el hipocampo. El circuito continúa hacia el globo pálido y la sustancia nigra, que se proyectan hacia el núcleo mediodorsal del tálamo. Finalmente el circuito se cierra en la región anterior del cíngulo.

La disfunción del cíngulo anterior ha sido ampliamente vinculada con trastornos en el control inhibitorio y la toma de decisiones (29,37,38). Los mecanismos de control

inhibitorio actúan como moduladores de las respuestas comportamentales, principalmente en mamíferos superiores. Este control parecería proporcionar el sustrato por el cual las respuestas rápidas y los reflejos condicionados son transitoriamente suprimidos, dando lugar a mecanismos cognitivos más lentos que permiten guiar el comportamiento de un modo efectivo (17). Esta forma de control inhibitorio del impulso parece ser una función importante del sistema frontoestriatal y se cree que su disfunción da lugar a comportamientos desinhibidos e impulsivos que se asocian con diversos estados patológicos. En este sentido, las patologías adictivas vinculadas al abuso de drogas muestran patrones de comportamiento que se asemejan a los presentados por individuos con lesiones en esta región de la corteza. Esto explicaría por qué los adictos tienden a preferir pequeñas recompensas inmediatas por sobre aquellas más convenientes pero cuya obtención se ve retrasada en el tiempo.

En síntesis, al producirse una exposición prolongada a drogas como la cocaína, las funciones cognitivas superiores de la CPF se ven afectadas, alterándose la capacidad de modular las respuestas comportamentales asociadas a estímulos determinados, favoreciendo así los comportamientos de tipo impulsivo. Este deterioro junto con el aumento progresivo de los efectos reforzadores de los estímulos asociados a las drogas, podrían así representar un estado en el que estos estímulos relacionados a las drogas estarían virtualmente dominando las respuestas.

De ser así, la búsqueda compulsiva de la droga podría resultar de la sinergia de dos fenómenos distintos: en primer lugar, del aumento de la saliencia de las condiciones reforzadoras del estímulo; y en segundo lugar, del deterioro en la capacidad de inhibir en forma activa los impulsos a nivel cognitivo. De este modo, la adicción a drogas podría ser vista como un ciclo de retroalimentación continuo, en el cual la administración repetida de drogas impulsaría progresivamente al adicto a desarrollar comportamientos de búsqueda y consumo de drogas cada vez más acentuados.

## 1.4 IMAGEN FUNCIONAL CEREBRAL

Las técnicas de imagenología funcional cerebral proveen información tridimensional acerca de la perfusión y el estado metabólico del tejido nervioso. Esta información es a menudo complementaria a la información anatómica que brindan las técnicas de neuroimagen estructural como la tomografía computada y la resonancia magnética. Sin embargo, la imagen funcional posee valor clínico en sí misma, dado que las asimetrías funcionales usualmente preceden a los cambios estructurales.

Las técnicas de imagenología funcional son a menudo útiles en el manejo clínico de los pacientes, brindando información adicional que no puede ser obtenida a partir de otras técnicas. Tienen un rol en el diagnóstico, manejo terapéutico y seguimiento de pacientes con diversas patologías neuropsiquiátricas. Además, dichas técnicas son útiles en investigación, ya que proveen un método de evaluación “*in vivo*” no invasivo de la funcionalidad cerebral en el ser humano, con una alta resolución anatómica (39).

### 1.4.1 TÉCNICAS DE IMAGEN FUNCIONAL CEREBRAL

En la actualidad existen dos tipos de técnicas, las eléctricas y las hemodinámicas. Las técnicas eléctricas están constituidas por la electroencefalografía y la magnetoencefalografía, que brindan información acerca de la actividad eléctrica neuronal y de los campos magnéticos que originan dicha actividad respectivamente. Éstas presentan resolución temporal óptima, lo cual permite el estudio de los cambios de la función cerebral en intervalos de milisegundos. No obstante, su resolución espacial es limitada.

Las técnicas hemodinámicas incluyen las de resonancia magnética (RM) y las de medicina nuclear. A pesar de que su resolución temporal es baja, proveen elevada resolución espacial (40).

Las técnicas de medicina nuclear comprenden la utilización de radioisótopos con fines diagnósticos y terapéuticos. Se basan en la combinación de radionucleidos, ya sea con compuestos químicos o fármacos ya existentes, para formar radiofármacos.

Estos radiofármacos una vez administrados al paciente se pueden localizar en órganos o receptores celulares específicos, emitiendo la radiación que, mediante los equipos, es captada, digitalizada y procesada en imágenes (40).

Existen dos técnicas principales, el SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) y el PET (Positron Emission Tomography).

#### 1.4.1.1 PET

El PET es una herramienta de diagnóstico no invasiva que provee imágenes tomográficas de parámetros cuantitativos describiendo varios aspectos hemodinámicos del cerebro. Es esencialmente una técnica de imagen molecular, que permite la visualización de los cambios en la organización molecular de los sistemas biológicos, debido a que los radiotrazadores utilizados son moléculas biológicas indistinguibles de los sustratos bioquímicos fundamentales (41). El PET ha sido utilizado en el estudio de varios desórdenes del SNC. El desarrollo de diferentes radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones como carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ), flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), oxígeno-15 ( $^{15}\text{O}$ ) y nitrógeno-13 ( $^{13}\text{N}$ ) ha permitido evaluar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la tasa metabólica cerebral, así como sistemas de neurotransmisión (41). De hecho, virtualmente cualquier aspecto de la fisiología cerebral puede ser evaluado mediante un radiofármaco PET. Gracias a los radiotrazadores disponibles, el PET ha sido utilizado para estudiar diversas patologías cerebrales y brindar asistencia en el manejo de estos desórdenes. Entre los desórdenes estudiados se incluyen la epilepsia, tumores cerebrales, trastornos del movimiento, demencias, trauma encefálico y depresión.

El radiofármaco de mayor uso, tanto con propósitos clínicos como en investigación es la fluoro-2-deoxi-D-glucosa (2-FDG), un análogo de la glucosa que se marca con flúor 18, un emisor de positrones producto de ciclotrón que presenta una vida media de 110 minutos. El  $^{18}\text{F}$ -FDG provee imágenes de alta resolución del metabolismo cerebral. Permite la evaluación del metabolismo glucosídico cerebral regional (MGCr) y tiene características físicas que lo hacen relativamente fácil de producir y utilizar (42).

Otro radiotrazador de uso extendido es el agua marcada con oxígeno-15 ( $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ ), el cual mide el FSC. Su corta vida media (2 minutos) determina una menor resolución en las imágenes (10 mm) con respecto a las obtenidas mediante el FDG (4 mm), ya que los tiempos de toma de imágenes son cortos, lo cual restringe la información estadística.

#### 1.4.1.2 SPECT DE PERFUSIÓN CEREBRAL

El SPECT de perfusión cerebral es una técnica de neuroimagen funcional no invasiva que permite generar imágenes tridimensionales de la distribución cerebral de un radiofármaco específico; el cual dependiendo de su naturaleza, puede reflejar diferentes procesos fisiológicos como el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), que representa una medida indirecta de la actividad neuronal (43).

El cerebro es el único órgano que casi no almacena energía. La actividad neuronal depende de la continuidad en el suplemento de oxígeno y glucosa, los cuales son provistos por el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Esta dependencia hace al cerebro el órgano más sensible y vulnerable a los cambios en el FSC. Una falta en el suplemento de sangre por unos segundos da lugar a un deterioro metabólico, y por más de cinco minutos, a un daño neuronal irreversible. En este sentido el sistema vascular cerebral posee un mecanismo autorregulatorio que mantiene el FSC. Por lo tanto, la perfusión cerebral y el metabolismo están acoplados en la mayoría de las condiciones fisiológicas y patológicas. En la mayoría de las condiciones, el oxígeno y la glucosa adecuados son provistos a cada región cerebral acorde a sus necesidades metabólicas, las cuales son determinadas por la intensidad de la actividad neuronal.

El SPECT de perfusión cerebral posee aplicaciones clínicas en la enfermedad cerebrovascular, demencias, epilepsia refractaria, trauma encefálico, enfermedades inflamatorias del SNC y en el estudio de varios desórdenes psiquiátricos (41).

A pesar de que el PET presenta ventajas en resolución espacial y cuantificación con respecto al SPECT, las recientes mejoras en su instrumentación y el desarrollo de radiofármacos para el estudio de diversos sistemas neurotransmisores, así como su

menor costo y amplia disponibilidad son responsables de que el SPECT mantenga un rol fundamental en el diagnóstico de un alto número de enfermedades neurológicas frecuentes.

#### 1.4.1.2.1 RADIOFÁRMACOS PARA SPECT DE PERFUSIÓN CEREBRAL

El SPECT cerebral requiere radiotrazadores que crucen la barrera hematoencefálica, se distribuyan proporcionalmente a través del FSCr y permanezcan fijados en el cerebro por un tiempo lo suficientemente largo que permita la toma de imágenes.

En la actualidad existen varios radiofármacos comercialmente disponibles. Para cuantificar el FSCr (ml/min/100g de tejido) por medio del SPECT de perfusión cerebral, el gas difusible  $^{133}\text{Xe}$  es la mejor elección. A través de la medición del lavado cerebral del  $^{133}\text{Xe}$  inhalado se puede obtener un valor absoluto del FSCr. Sin embargo, este radiofármaco tiene varias limitaciones que han restringido su uso en la práctica clínica, particularmente el rápido lavado del  $^{133}\text{Xe}$ , su radiación gamma de baja energía y el corto tiempo para la adquisición de las imágenes, que resultan en una marcada disminución de la calidad de las imágenes. Finalmente, la inhalación del  $^{133}\text{Xe}$  requiere una cooperación activa del paciente, lo cual implica que sujetos con defectos respiratorios o cognitivos no podrán ser estudiados adecuadamente.

Desde el comienzo del uso de aminas marcadas con  $^{123}\text{I}$ , la  $^{123}\text{I}$ -isopropil-iodoanfetamina ( $^{123}\text{I}$ -IMP) ha sido la más frecuentemente utilizada. Este radiofármaco posee buenas características para el SPECT de perfusión cerebral. No obstante, su pico de actividad en el cerebro es alcanzado recién a los 20 minutos luego de la inyección, y muestra redistribución a través del tiempo. Estas últimas características, sumadas al alto costo y la baja disponibilidad de los compuestos marcados con  $^{123}\text{I}$  han determinado el uso predominante de compuestos marcados con tecnecio.

Actualmente existen dos radiofármacos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  disponibles: el HMPAO (hexametil-propilenamino-oxima o hexametazima) y el ECD (etil-cisteinato dímero o bisisato). Estos compuestos poseen varias ventajas sobre el  $^{123}\text{I}$ -IMP. El pico en la actividad cerebral es alcanzado rápidamente (dentro de los dos minutos después

de la inyección), y no hay redistribución, por lo cual la captación inicial y la distribución, que son proporcionales al FSCr en el momento de la inyección permanecen incambios al menos por 4 horas, independientemente de los cambios en el FSCr que ocurran luego del tiempo de fijación.

El trazador puede ser inyectado en reposo o mientras que el sujeto está llevando a cabo una tarea específica o al momento del efecto central máximo de una droga, y las imágenes de SPECT reflejarán la distribución del FSCr al momento de la inyección, independientemente del tiempo de adquisición del SPECT. En el tejido cerebral normal, las propiedades cinéticas son similares en ambos agentes de perfusión. Éstos, entran en las células cerebrales debido a su naturaleza lipofílica y permanecen allí debido a su conversión en compuestos hidrofílicos o metabolitos polares.

Las principales diferencias entre el HMPAO y el ECD radican en su estabilidad *in vitro*, mecanismo de captación y dosimetría. El HMPAO es sumamente inestable *in vitro*, aunque el preparado estabilizado con azul de metileno posee una estabilidad más cerca al ECD. Por otra parte, la rápida excreción urinaria del ECD favorece su dosimetría, por lo tanto se pueden administrar dosis altas. Además, la relación blanco/fondo más favorable por su rápida eliminación renal, contribuye a la mejor calidad de las imágenes obtenidas con ECD en relación al HMPAO. Aunque el ECD y el HMPAO se distribuyen proporcionalmente al FSCr, su retención no es completamente lineal con el FSCr debido a una retrodifusión inicial. Flujos sanguíneos altos pueden ser subestimados y flujos sanguíneos bajos pueden ser sobreestimados con ambos trazadores.

#### 1.4.1.2.2 ASPECTOS TÉCNICOS DEL SPECT CEREBRAL

En el año 2010 la Sociedad Americana de Medicina Nuclear actualizó la guía de procedimiento para el SPECT de perfusión cerebral con radiofármacos del  $^{99m}\text{Tc}$  (43).

Tres cosas deben ser tenidas en cuenta a la hora de preparar un paciente para un SPECT de perfusión cerebral: condiciones ambientales, posicionamiento y cooperación del paciente. Dada la sensibilidad del SPECT de perfusión cerebral en la detección de los cambios en el FSCr acoplados a la actividad neuronal, los estímulos sensoriales y cognitivos deben ser mantenidos al mínimo posible durante la inyección y captación del trazador si se desea realizar un estudio en reposo. Es ideal que el paciente este en un ambiente tranquilo, en reposo psicofísico, con luz tenue, ojos y oídos abiertos, y sin hablar ni leer. Estas condiciones deben mantenerse de 5 a 10 minutos después de la inyección. A su vez, el posicionamiento y la cooperación del paciente son de suma importancia para evitar movimientos de la cabeza durante el estudio (20-30 minutos). En este sentido, mantener al paciente confortable es esencial (40).

En principio se recomiendan equipos de alta resolución para estudios de SPECT cerebral; sin embargo, su disponibilidad no es muy alta. Es así que generalmente se busca obtener una cámara rotativa de doble cabezal con colimadores fanbeam. No obstante, incluso con el equipamiento más avanzado, el estudio puede no ser de buena calidad sin el apropiado manejo de los instrumentos. Un colimador de alta resolución es recomendado para el SPECT cerebral, siempre que estén garantizadas las cuentas totales suficientes. Se utiliza una matriz de 128 X 128 y un total de 120 proyecciones en 360 grados.

Otro factor de importancia es la duración del proceso de adquisición de las imágenes. Lógicamente un mayor tiempo de adquisición alcanzará un mayor número de cuentas totales y una mejor calidad de la imagen final. Sin embargo, esto aumenta la probabilidad de que el paciente se mueva. Se recomienda que la duración del proceso de adquisición no exceda los 30 minutos (40).

El método de reconstrucción más utilizado en la actualidad es el iterativo OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) aunque la retroproyección filtrada, método de elección en el pasado, aún sigue siendo aceptada. Durante la

reconstrucción se deben llevar a cabo correcciones de atenuación. Habitualmente se utiliza una elipse ajustada al contorno de cada corte, incluyendo la calota craneana. En tanto, el coeficiente de atenuación utilizado es cercano al de los tejidos blandos ( $0.12 \text{ cm}^{-1}$ ), pudiendo variar ligeramente de un equipo a otro.

El filtrado es también un paso importante, ya que las imágenes de SPECT pueden variar sustancialmente dependiendo del filtrado aplicado. Se recomienda la utilización de filtros low-pass, como los Butterworth. La elección del filtrado puede no ser fácil y requiere precaución, buscándose alcanzar una imagen lo más definida posible y sin exceso de ruido.

Otro proceso elemental durante la reconstrucción es la orientación de los planos de corte. Se generan cortes transversales paralelos a una orientación anatómica determinada (en general se utiliza la línea comisura anterior-comisura posterior), y cortes sagitales y coronales perpendiculares al transversal. Aparte de éstos, pueden ser obtenidos cortes paralelos al eje longitudinal del lóbulo temporal (40).

Es esencial utilizar un método de normalización de las imágenes consistente. Usualmente se utiliza el vóxel de máxima actividad de la serie completa de cortes.

## 1.5 ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN DE EFECTOS NEUROLÓGICOS DE PBC

### 1.5.1 ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Los estudios preclínicos sobre la PBC son escasos. Los trabajos que merecen mayor relevancia por sus aportes provienen de un grupo de investigación en nuestro país (Scorza y col. Instituto Clemente Estable). En dichos estudios se caracterizaron químicamente siete muestras de PBC proporcionadas por el Instituto Técnico Forense, así como también los efectos comportamentales y neuroquímicos de las mismas (5,15).

El análisis químico de las muestras de PBC incautadas mostró a la cocaína como principal componente (generalmente mayor del 60%), incluyendo también otros compuestos como ecgonina, trans-cinamoil ecgonina y cis-cinamoil ecgonina. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos realizados en muestras

provenientes de Colombia y Perú (4). Asimismo, es de importancia mencionar que se destacó la presencia de cafeína como principal adulterante activo de las muestras (aproximadamente entre 1 y 15%), así como la ausencia de adulterantes frecuentes como lidocaína o anfetamina.

Resultados preliminares han demostrado que las concentraciones variables de impurezas presentes en algunas de las muestras de PBC poseen efectos neurotóxicos que disminuyen dramáticamente la sobrevivencia neuronal en cultivos celulares de hipocampo. Se ha documentado que a dosis equimolares de cocaína base, la PBC posee una  $DL_{50} = 500 \mu\text{M}$ , en contraste con el CC, que presenta una  $DL_{50} > 2 \text{ mM}$ . Cafeína o la combinación de cocaína y cafeína no indujeron muerte neuronal. Estos hallazgos sugieren que los compuestos neurotóxicos presentes en las muestras de PBC pueden ser causantes de mayor daño cerebral a largo plazo en los consumidores de esta droga con respecto a los de CC.

Mediante estudios comportamentales se evidenció que el tratamiento agudo de PBC y el CC, administradas a dosis equimolares de cocaína base y bajo la misma vía de administración (vía intraperitoneal) indujo un efecto estimulante similar. De esta forma, el componente cocaína presente en las muestras de PBC sería el principal responsable del efecto comportamental observado. Sin embargo, en otra serie de experimentos, se comprobó que aquellos animales que eran tratados con muestras de PBC que presentaban mayores concentraciones de cafeína como adulterante exhibieron un efecto estimulante significativamente superior al inducido por aquellos tratados únicamente con muestras de PBC con muy baja concentración de cafeína e incluso por aquellos que eran tratados únicamente con una dosis equivalente de cocaína. A su vez, a través de la coadministración de cocaína y cafeína se lograron reproducir las respuestas comportamentales causadas por las muestras de PBC antes mencionadas. Estos resultados indican que la presencia de cafeína en las muestras de PBC (adulteradas) contribuye en el efecto estimulante observado (15). A su vez, sugiere la posibilidad de que dicho factor participe también en el efecto comportamental observado en sus consumidores.

La continuación de estudios preclínicos presenta suma importancia en la obtención de un panorama más preciso acerca de los efectos neurobiológicos de la PBC. Esclarecer la naturaleza farmacodinámica de la interacción entre la cocaína y la

cafeína, así como avanzar en el estudio de la composición química de la PBC en la contribución con sus propiedades adictivas parecerían ser los próximos pasos.

## 1.5.2 ESTUDIOS DE IMAGEN FUNCIONAL

### 1.5.2.1 PET Y SPECT EN DROGAS DE ABUSO

La mayoría de los estudios de imagen en drogas de abuso han sido realizados utilizando PET y SPECT. Por otra parte, el creciente desarrollo en la aplicación de técnicas de imagen de resonancia magnética funcional (fMRI) promete grandes contribuciones en el futuro, dado que ofrece en principio mejor resolución temporal y espacial y no utiliza radiaciones ionizantes. No obstante, el PET y el SPECT poseen ciertas ventajas sobre la fMRI, las cuales residen en su sensibilidad y la especificidad de radiotrazadores para diferentes sitios de unión en las células, incluyendo enzimas, transportadores y receptores (44).

El PET y el SPECT pueden ser utilizados en el estudio de sustancias de abuso de diferentes modos. Primero, se puede marcar una droga puntualmente, permitiendo medir de forma directa su distribución en el cerebro y en otros órganos. Segundo, puede ser medida la competencia por los sitios de unión en los receptores de una dosis farmacológica de una droga de abuso, ya sea con una dosis de trazador de la misma droga o un radioligando diferente que compita por los mismos sitios. Esto hace posible la estimación del grado de ocupación de los sitios de unión por la droga. Tercero, en algunos casos es posible medir la competencia entre radioligandos y neurotransmisores endógenos. Cuarto, se pueden examinar los efectos de drogas de abuso en sistemas de neurotransmisión. Quinto, el PET y el SPECT pueden ser utilizados para evaluar la fisiología local y general del cerebro. En efecto, los estudios clásicos comprenden la utilización de radiotrazadores que permiten evidenciar alteraciones en la actividad cerebral, pudiéndose desde este enfoque examinar los efectos agudos o crónicos de las drogas de abuso (44).

### 1.5.2.2 NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN LA ADICCIÓN A COCAÍNA

El PET y el SPECT son ventanas al funcionamiento cerebral y en las últimas décadas han provisto valiosa información acerca de los sustratos neurales que subyacen a los efectos crónicos y agudos del consumo de cocaína.

Ambas técnicas (45,46) han detallado alteraciones significativas de la actividad funcional cerebral en consumidores de cocaína, principalmente en regiones corticolímbicas, como el estriado, la amígdala, el hipocampo y áreas de la CPF. De forma general y en concordancia con lo mencionado previamente, se ha descrito un decrecimiento en el FSCr y el MGCr de la CPF dorsolateral, COF y cíngulo anterior, regiones que presentan proyecciones con el estriado, sitio que se ve fuertemente alterado por el CC.

A pesar de la dificultad inherente que presenta la administración de CC a seres humanos, existen estudios de imagen que detallan los efectos agudos vinculados a su abuso en sujetos con historial de consumo. Estudios de PET midiendo la utilización de glucosa a través de  $^{18}\text{F}$ -FDG en humanos (47) y en monos (48) han evidenciado un decrecimiento significativo del metabolismo cerebral de los usuarios en áreas del sistema límbico, incluyendo el NAc y el hipocampo, así como en la COF, cíngulo anterior y otras áreas corticales prefrontales.

Igualmente, el flujo sanguíneo cerebral evaluado mediante SPECT denotó un marcado decrecimiento en la CPF dorsolateral, COF y ganglios basales (45,49). Sin embargo, cabe destacar que el decrecimiento del FSCr podría deberse también en parte a la vasoconstricción de los vasos sanguíneos cerebrales como consecuencia de los efectos simpaticomiméticos del CC (46).

Asimismo, estudios durante períodos de abstinencia han demostrado que el FSCr y el MGCr se muestran variables dependiendo del tiempo de desintoxicación transcurrido (45). Dentro del primer día posterior al último episodio de consumo, el FSCr en los consumidores se muestra más bajo de lo normal en áreas corticales anteriores cuando son escaneados con PET utilizando  $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O. Incluso, pasada una semana, el flujo sanguíneo hacia la CPF dorsolateral izquierda permanece decrecido en la mayoría de los sujetos. En contraste, durante la primera semana posterior al

consumo de CC, el metabolismo cerebral global de los consumidores es relativamente normal, con incrementos regionales en los ganglios basales y la COF con respecto a los controles normales. Sin embargo, con el paso del tiempo los niveles metabólicos en las áreas antes mencionadas disminuyen, mostrándose por debajo de los niveles metabólicos normales.

De forma contrastante, esta hipoactividad detallada en sujetos adictos estudiados en períodos de desintoxicación y libre de drogas se ve modificada cuando se los enfrenta a estímulos relacionados a la droga (videos o imágenes mostrando la administración de cocaína) o la droga misma. En estas situaciones, estos sujetos presentan una COF hipermetabólica. Este aumento en la actividad ha sido asociado de forma proporcional a la intensidad del *craving* experimentado por los consumidores, siendo este planteo consistente con la función integradora de la COF, respaldada por sus conexiones anatómicas.

Otro hallazgo importante alcanzado con técnicas de imagen cerebral ha sido la descripción de un descenso en el número de receptores D2 dopaminérgicos, el cual se ha correlacionado con el decrecimiento en la actividad cerebral de la CPF.

Estudios de PET y de SPECT han revelado un descenso de la concentración de receptores D2 en el estriado en consumidores de cocaína en comparación con controles (50). En el caso del PET, varios estudios de este tipo fueron realizados utilizando <sup>11</sup>C-raclopride, un trazador que se une a los receptores dopaminérgicos D2 y que es sensible a la competencia con la DA endógena. La reducción de los receptores D2 documentada en el estriado parecería ser duradera, persistiendo incluso durante prolongados períodos de desintoxicación.

Dado que los receptores D2 forman parte del circuito que media los procesos de recompensa inducidos por estímulos de diversa índole, se ha hipotetizado que la reducción del nivel de estos receptores podría determinar una menor sensibilidad de los sujetos adictos a los reforzadores naturales. Además, esto se vería acentuado por el decrecimiento de la actividad dopaminérgica en los consumidores, documentada mediante estudios PET (51).

Por otra parte, se ha evidenciado un decrecimiento en la MGCr tanto de las regiones ventrales como dorsales del estriado. En este sentido, las alteraciones detalladas en su funcionalidad presentan un patrón progresivo, vinculado al tiempo de

exposición a la droga. En las primeras etapas de consumo es el estriado ventral el que se ve afectado. No obstante, las disfunciones producidas por el consumo sostenido de cocaína se extienden a la región dorsal. Algunos autores (52) han planteado que la expansión de los efectos del CC en los distintos dominios funcionales que el estriado presenta, comenzando primariamente por el dominio motivacional vinculado a las áreas ventrales límbicas, y extendiéndose hacía el área dorsal, asociada a la generación de hábitos, podría proveer las bases neurales de los cambios comportamentales que presentan los adictos, que comienzan con un consumo voluntario, para luego dar paso a un consumo habitual y compulsivo.

#### 1.5.2.3 NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN LA ADICCIÓN A PBC

En la actualidad existe un único estudio de imagen funcional vinculado al consumo de PBC (8). En éste, se buscó evaluar las alteraciones en la perfusión cerebral producidas por el consumo activo de PBC. Para ello se estudiaron 16 consumidores activos de PBC y 16 controles normales mediante SPECT cerebral y análisis estadístico paramétrico (SPM).

Se detectó la existencia de áreas de hipoperfusión en circuitos prefrontales-subcorticales y estructuras límbicas. El circuito que mostró la mayor alteración fue el prefrontal dorsolateral, con extensión al sector externo de la corteza orbitaria y al cíngulo anterior dorsal derecho. Por otra parte, los tálamos y ambos hipocampos presentaron hipoactivación similar a la CPF.

Es importante destacar que este estudio demostró la presencia de alteraciones en los circuitos vinculados a la adicción, lo cual fue descrito previamente en estudios de imagen en usuarios de CC, aunque aún no han sido evaluadas las diferencias en el efecto neurológico de ambas drogas en consumidores activos.

#### 1.6 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Dadas las diferencias sustanciales entre el perfil psiquiátrico de los consumidores de PBC (caracterizado por cambios de conducta acentuados, gran

impulsividad, agresividad y dependencia severa) y los consumidores de cocaína en su forma de clorhidrato, nos planteamos la hipótesis de que las alteraciones en la perfusión cerebral en pacientes consumidores de PBC serán de mayor grado en comparación con aquellos de CC.

Hasta la fecha existe un solo estudio de imagen funcional publicado sobre los efectos neurológicos de PBC y, por lo tanto, es de interés científico contar con nueva información que intente replicar los resultados. A su vez no existen reportes de estudios comparativos entre consumidores de PBC y CC.

El consumo de PBC es un problema relativamente reciente que actualmente afecta únicamente a Latinoamérica, por lo cual la responsabilidad de su estudio ha recaído enteramente en la comunidad académica de nuestra región. Sin embargo, la escasez de recursos dirigidos a su investigación ha retrasado la generación de nuevos conocimientos. En este sentido, la necesidad de obtener nueva información que permita el alcance de un mejor abordaje en todas sus disciplinas es fundamental para contribuir al desarrollo de programas de prevención y tratamientos farmacológicos seguros y eficaces.

Cabe destacar que este estudio se enmarca dentro del proyecto “Evaluación de los trastornos de la función cerebral producidos por la pasta base de cocaína y su relación con el comportamiento agresivo” (Proyecto S/C/OP/76/65, Ferrando y col.) financiado por el Programa de Desarrollo Tecnológico del Ministerio de Educación y Cultura, el cual constituye uno de los primeros esfuerzos direccionados hacia el entendimiento de los efectos del consumo de PBC en el SNC mediante técnicas de imagen funcional cerebral.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar mediante SPECT cerebral las características de las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral regional presentes en consumidores crónicos de pasta base de cocaína en comparación con consumidores de clorhidrato de cocaína.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las alteraciones funcionales ocasionadas por el consumo crónico de PBC.

2. Investigar si existe disfunción en las áreas cerebrales involucradas en la adicción a drogas de abuso y si la misma es mayor en el consumo de PBC que en el de CC.

3. Evaluar si existe disfunción de las áreas cerebrales que han sido asociadas con conductas de tipo impulsivo y si la misma es mayor en el consumo de PBC que en el de CC.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 PACIENTES

Se estudiaron 25 individuos consumidores activos de PBC (Rango 18-35 años, media  $25.04 \pm 1.12$ , todos de sexo masculino) con menos de 10 días de abstinencia y sin antecedentes de patología psiquiátrica o neurológica.

Al momento del estudio cada paciente presentaba un consumo activo de PBC de más de un año de evolución. Los voluntarios procedieron de emergencia, policlínicas o salas de internación de los Hospitales Vilardebó, Clínicas y Maciel, de policlínicas comunitarias o de instituciones pertenecientes a la Red Drogas. El consumo activo fue confirmado por detección urinaria cualitativa de cocaína mediante test inmunocromatográfico (Humadrug Cocaine – COC) cuando estuvo disponible.

Asimismo, fueron evaluados 20 individuos consumidores activos de CC (Rango 18-35 años, media  $26.75 \pm 1.30$ , 16 de sexo masculino y 4 de sexo femenino) que cumplieron con los mismos requisitos y que no diferían en nivel socioeconómico y cultural. No presentaban consumo previo o concomitante de PBC. Debido a las dificultades para reclutar individuos que consumidores exclusivos de las drogas en cuestión, se aceptó el consumo concomitante de otras sustancias como alcohol y marihuana con la condición de que no existiesen criterios clínicos para dependencia primaria de las mismas y procurando que las proporciones no variaran significativamente en ambos grupos.

Todos los individuos adictos fueron evaluados desde el punto de vista clínico por médico psiquiatra utilizando historia clínica protocolizada que incluyó información completa sobre la historia de consumo y otros antecedentes personales. El grupo control estuvo constituido por 23 voluntarios normales (Rango 22-38 años, media  $28.30 \pm 1.20$ , 19 de sexo masculino y 4 de sexo femenino) sin historia de consumo de PBC o CC ni consumo problemático de otras drogas, sin antecedentes de patología psiquiátrica o neurológica y nivel socioeconómico similar.

Las edades de los tres grupos no difirieron significativamente ( $p= 0.129$  ANOVA de Rangos)

El presente proyecto de investigación cuenta con aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina. Todos los individuos accedieron al mismo a través de consentimiento informado.

Todos los procedimientos estuvieron en regla con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Asimismo, contaron con el aval del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina.

### 3.2 SPECT DE PERFUSIÓN CEREBRAL

El SPECT de perfusión cerebral es la técnica de neuroimagen funcional que se utilizó para evidenciar las alteraciones cerebrales producidas por el consumo crónico de PBC y CC. Como ya se hizo referencia en el apartado 2.1.1.2 del capítulo 1, el SPECT de perfusión cerebral es una técnica no invasiva que permite generar imágenes tomográficas de la distribución cerebral tridimensional de un radiofármaco específico, que permite reflejar el estado del FSCr, el cual representa una medida indirecta de la actividad neuronal.

### 3.3 RADIOFARMACO

Se utilizó el ECD marcado con Tecnecio 99m. El  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD es en la actualidad uno de los dos radiotrazadores de perfusión cerebral más utilizados, y el fundamento de su utilización para el presente estudio radicó en su accesibilidad económica, así como en la mayor experiencia en nuestro medio en su manejo con respecto al HMPAO.

Las dosis administradas a los individuos variaron entre 25 y 30 mCi para 70 kg de peso corporal. La infusión se realizó a través de una vía venosa periférica.

El órgano crítico para el radiofármaco utilizado es la vejiga, debido a la eliminación predominantemente urinaria de sus metabolitos. Es así que se sugirió a los individuos participantes en el experimento consumir abundante líquido y vaciar la

vejiga de forma reiterada en las primeras horas posteriores a la inyección del fármaco, para disminuir la dosis de radiación absorbida.

### 3.4 CONDICIONES DE INYECCIÓN DEL RADIOFARMACO

Las condiciones en las cuales se inyecta el radiofármaco determinan la distribución del FSCr durante la toma de imágenes. Por lo tanto, para obtener imágenes que denoten estados basales de funcionalidad cerebral, es necesario alcanzar un estado de reposo psicofísico en el momento de inyectar el radiofármaco.

En este sentido, se informó al individuo sobre estas condiciones, con el objetivo de mantener los estímulos sensoriales y cognitivos al mínimo en el período comprendido entre la inyección y la captación cerebral del trazador. Los individuos se encontraban recostados cómodamente en una habitación tranquila, con luz tenue.

El acceso venoso periférico se colocó con 10 minutos de anticipación a la inyección, y las condiciones de reposo psicofísico se mantuvieron por otros 10 minutos luego de efectuada la misma. La inyección se realizó en forma lenta, por una llave de 3 vías, seguida de lavado con 5 a 10 cm<sup>2</sup> de suero fisiológico.

### 3.5 ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

Se utilizó una gammacámara Mediso Nucline Spirit DH-V, de doble cabezal, del año 2006, equipada con un software Interview XP v7.1, manufacturada en Budapest, Hungría. Asimismo, se utilizaron colimadores de agujeros paralelos para bajas energías y ultra alta resolución. Las imágenes fueron adquiridas siguiendo una órbita de contorno automático de 360°, mediante la modalidad de step and shoot, en una matriz de 128 x 128 con un tamaño de píxel de 2.67 mm, una hora después de la inyección intravenosa del radiofármaco.

Los individuos fueron posicionados con su cabeza apoyada en un soporte diseñado especialmente para estudios cerebrales, y sujeta levemente con una cinta sobre la frente para reducir la probabilidad de movimiento.

### 3.6 PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

En primer lugar se realizó la observación cuidadosa de las imágenes en modo cine y la inspección rigurosa del sinograma para asegurar la ausencia de movimientos durante la adquisición. Para la reconstrucción se utilizó el método iterativo OSEM (10 subconjuntos, 2 iteraciones). Se procedió al prefiltrado de las imágenes utilizando un filtro Butterworth de orden 10 y frecuencia de corte 0.18. Posteriormente, se realizó la corrección de la atenuación ajustando el tamaño de la elipse al contorno de la calota craneana para cada corte individual, utilizando un coeficiente de atenuación de  $0.12 \text{ cm}^{-1}$ . A continuación, se realizó la reorientación de los cortes transversales siguiendo un eje paralelo a la línea comisura anterior-comisura posterior, y se realinearon los ejes horizontal y vertical del cerebro. Se aplicó un zoom de software de 2,2 para obtener un tamaño final del píxel de 2,03 mm, lo más cercano posible al seleccionado luego durante el análisis estadístico (2 mm). Al finalizar, las imágenes reconstruidas y realineadas fueron exportadas en formato DICOM.

### 3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software Statistical Parametric Mapping versión 2005 (SPM5. Friston et al. Wellcome Department of Cognitive Neuroscience. London. UK). Este software es actualmente el más difundido y aceptado por la comunidad mundial que investiga con neuroimagen funcional. Fue desarrollado en 1991 y SPM5 constituye su 7ª versión. Es una herramienta de libre acceso en internet (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) con el objetivo uniformizar criterios, garantizar el rigor y la excelencia del trabajo científico y promover la colaboración.

SPM es un software que permite la construcción y evaluación de análisis estadísticos extendidos al espacio para testear hipótesis vóxel a vóxel en neuroimagen con SPECT, PET y RM funcional. Permite la identificación confiable de regiones que muestran un efecto experimental significativo. El análisis estadístico vóxel a vóxel requiere de una etapa previa de procesamiento espacial para asegurarse de que los datos provenientes de cada vóxel deriven de la misma área del cerebro. En esta etapa

las imágenes de cada sujeto fueron alineadas y transformadas espacialmente para escalar el cerebro a un espacio tridimensional común utilizando una imagen patrón ajustada a un eje de coordenadas estereotáxicas como el espacio de Talairach o el del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). Posteriormente se realizó un suavizado de las imágenes para minimizar los falsos positivos provenientes del ruido estadístico y los errores de registro (alineación espacial), en nuestro caso aplicando un filtro gaussiano con un FWHM de 16 mm.

El siguiente paso correspondió a la estimación de parámetros de un modelo estadístico. SPM utiliza el Modelo General Lineal para aplicar un test estadístico univariado (usualmente T o F) a cada vóxel de la imagen constituyendo así el mapa estadístico paramétrico (SPM{T} o {F}). Utilizamos test de t para muestras independientes para comparar cada uno de los grupos de pacientes con el grupo de voluntarios normales. Se evaluaron los individuos adictos a PBC vs controles normales y adictos a CC vs controles normales. De este modo se lograron evidenciar las diferencias entre ambos grupos.

En la fase final se realizaron inferencias estadísticas sobre la base de los mapas obtenidos. El nivel de inferencia puede referirse a vóxeles o extenderse a clústeres (grupos de vóxeles) o sets (grupos de clústeres). Se consideraron significativos valores de p no corregidos por comparaciones múltiples inferiores a 0,01 para el nivel de vóxeles y a nivel clústeres. Además, se reportaron los clústeres mayores a 100 vóxeles (volumen similar a la resolución del sistema).

Cabe destacar que en el estudio de SPECT los datos son analizados exclusivamente por el software SPM en forma automática, lo cual imposibilita que los datos ingresados sean manipulados por el usuario.

### 3.8 PRESENTACION DE RESULTADOS

Al momento de comparar los grupos de estudio, el resultado final consistió en una imagen de valor estadístico (SPM{T}) que mostró las áreas de la corteza cerebral que se encontraban hiperactivas o hipoactivas de forma significativa.

El programa SPM presenta las imágenes finales en tres proyecciones transparentes del cerebro denominadas *glass brain*, que dan cuenta de una vista lateral, una posterior y una superior. Para topografiar de forma correcta las detecciones es necesario observar su posición al menos en dos de las tres vistas. Además, se realizaron imágenes de fusión de las detecciones sobre mapas de superficie cortical en el espacio de coordenadas de referencia.

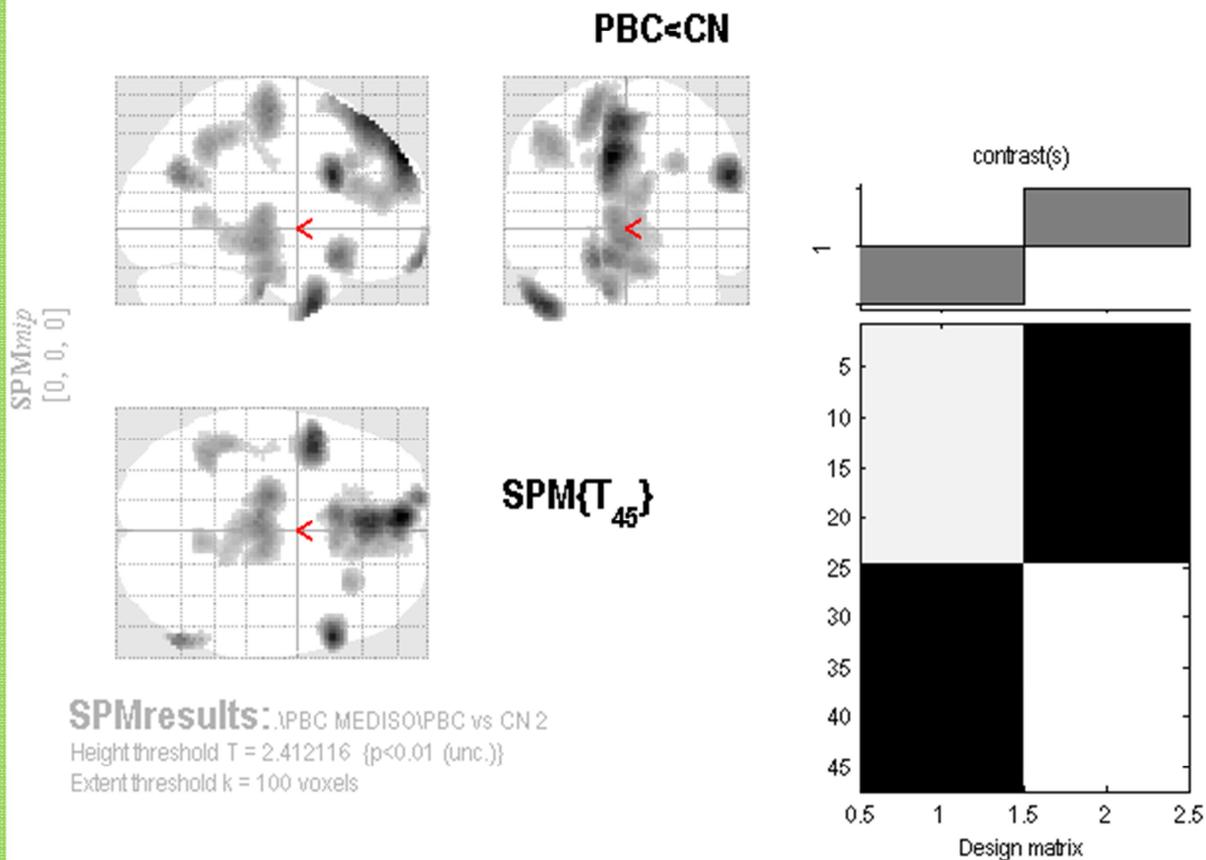
## 4. RESULTADOS

En las imágenes correspondientes que se muestran en esta sección, los valores  $p$  no corregidos y corregidos por comparaciones múltiples para vóxeles individuales y grupos de vóxeles (clústeres) se presentan debajo de los *glass brains*, en las dos columnas centrales. Por su parte, la primera columna muestra la significación a nivel de grupos de clústeres (sets) y la última la posición del vóxel de mayor significación correspondiente a cada clúster en los ejes de coordenadas  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . Además, se muestra el número de clústeres por set ( $c$ ), el número de vóxeles por clúster ( $k_E$ ) y el valor del estadístico  $T$  a nivel de vóxeles en las columnas correspondientes. Arriba y a la derecha aparece un esquema del diseño estadístico con el contraste correspondiente.

### 4.1 COMPARACIÓN DE ADICTOS A PBC CON CONTROLES NORMALES

Los pacientes consumidores de PBC mostraron clústeres extensos de hipoperfusión significativa en la CPF ( $p=0,006$  corregida), y en ambos tálamos, mesencéfalo y corteza temporal mesial izquierda ( $p=0,017$  corregida) (Figuras 3 y 4). Con respecto a la CPF, la hipoactividad de mayor grado se detectó en el sector mesial bilateral a predominio izquierdo, con extensión al cíngulo anterior dorsal bilateral. Además, existió un clúster de hipoperfusión con valor de  $p$  no corregido estadísticamente significativo en la corteza parietal izquierda.

Asimismo, se detectaron áreas de hipoperfusión con valores de  $p$  no corregidos cercanos a la significación en la corteza frontal ventromedial bilateral y dorsolateral derecha, temporoparietal posterior derecha y temporal anterior izquierda.



**Statistics:  $p$ -values adjusted for search volume**

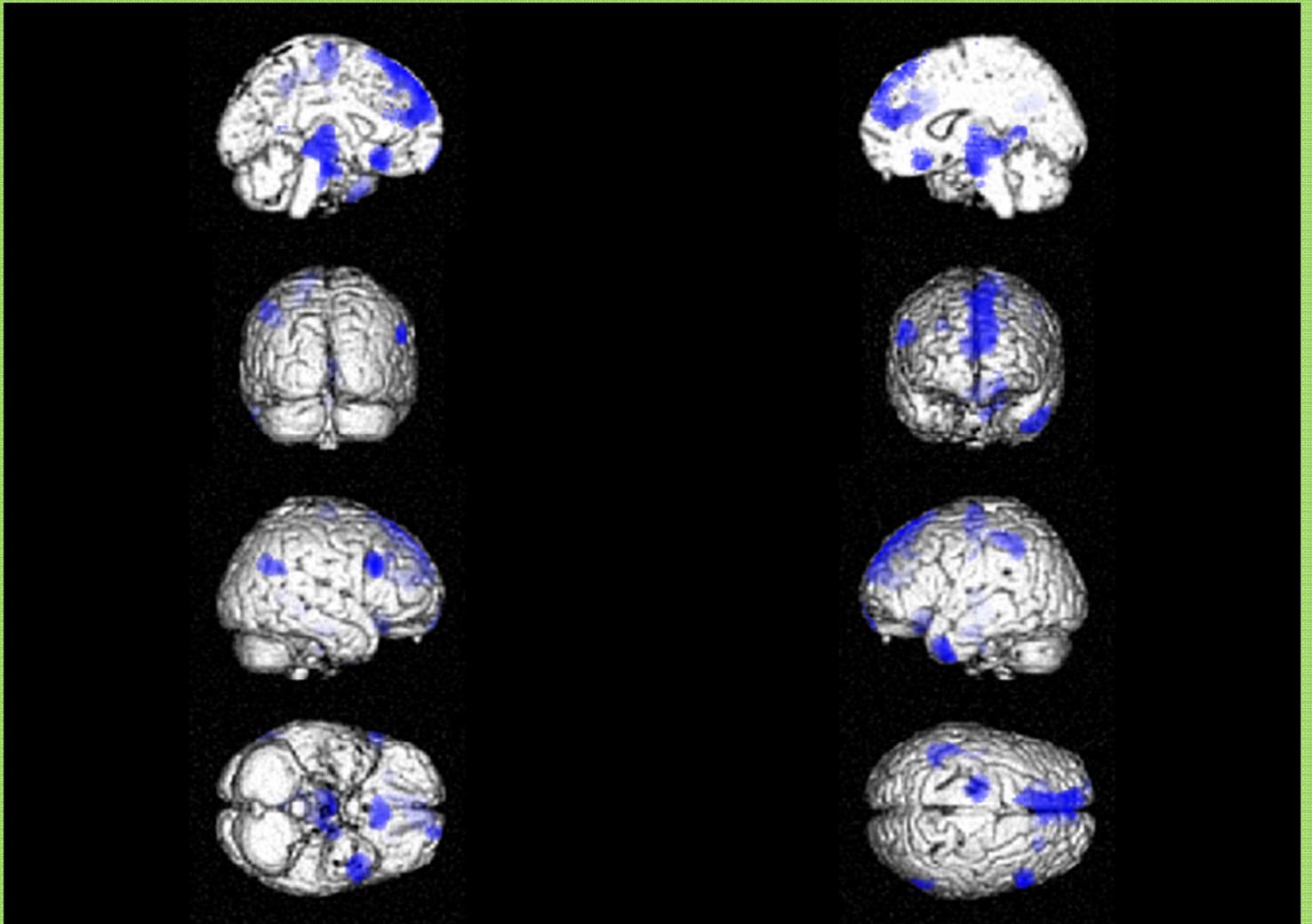
set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{corrected}$	$k_E$	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	$T$	$(Z)$	$p_{uncorrected}$			
0.362	10	0.006	2598	0.000	0.045	0.140	5.19	4.57	0.000	-8	56	40
					0.220	0.140	4.57	4.12	0.000	-8	60	32
					0.250	0.140	4.51	4.08	0.000	-2	40	56
		0.852	422	0.087	0.160	0.140	4.70	4.22	0.000	56	20	28
		0.888	387	0.100	0.238	0.140	4.53	4.09	0.000	-46	10	-40
		1.000	111	0.367	0.777	0.157	3.85	3.56	0.000	-16	68	-16
		0.721	531	0.058	0.800	0.159	3.82	3.53	0.000	-8	22	-14
					0.998	0.233	3.19	3.02	0.001	6	22	-18
		0.992	208	0.218	0.888	0.171	3.68	3.42	0.000	58	-62	28
					1.000	0.243	3.05	2.89	0.002	58	-52	24
					1.000	0.272	2.61	2.51	0.006	62	-52	32
		0.582	641	0.040	0.890	0.171	3.68	3.42	0.000	-18	-14	64
					0.987	0.213	3.36	3.16	0.001	-22	-16	54
					0.999	0.236	3.13	2.96	0.002	-12	-12	70
		0.017	2125	0.001	0.936	0.189	3.58	3.34	0.000	-8	-20	-34
					0.938	0.189	3.58	3.34	0.000	-4	-22	-6
					0.975	0.208	3.44	3.23	0.001	-6	-18	4
		0.685	559	0.053	0.994	0.223	3.28	3.09	0.001	-40	-46	46
					0.998	0.235	3.17	3.00	0.001	-46	-40	48
					1.000	0.268	2.64	2.54	0.006	-42	-20	42
		1.000	110	0.370	0.999	0.240	3.08	2.92	0.002	28	30	34

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold:  $T = 2.41$ ,  $p = 0.010$  (1.000) { $p < 0.01$  (unc.)}  
 Extent threshold:  $k = 100$  voxels,  $p = 0.393$  (1.000)  
 Expected voxels per cluster,  $\langle k \rangle = 147.272$   
 Expected number of clusters,  $\langle c \rangle = 8.61$   
 Expected false discovery rate,  $\leq 0.30$

Degrees of freedom = [1.0, 45.0]  
 FWHM = 16.0 16.6 16.7 mm mm mm; 8.0 8.3 8.4 (voxels);  
 Volume: 1890896 = 236362 voxels = 396.9 resels  
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 556.42 voxels)

**Figura 3.** Vista lateral derecha, posterior y superior del cerebro denotando las modificaciones en la perfusión cerebral de los consumidores activos de PBC con más de un año de evolución en comparación a los controles normales. La tabla presenta los valores de  $p$  corregidos y no corregidos por comparaciones múltiples para vóxeles, clústeres y sets.

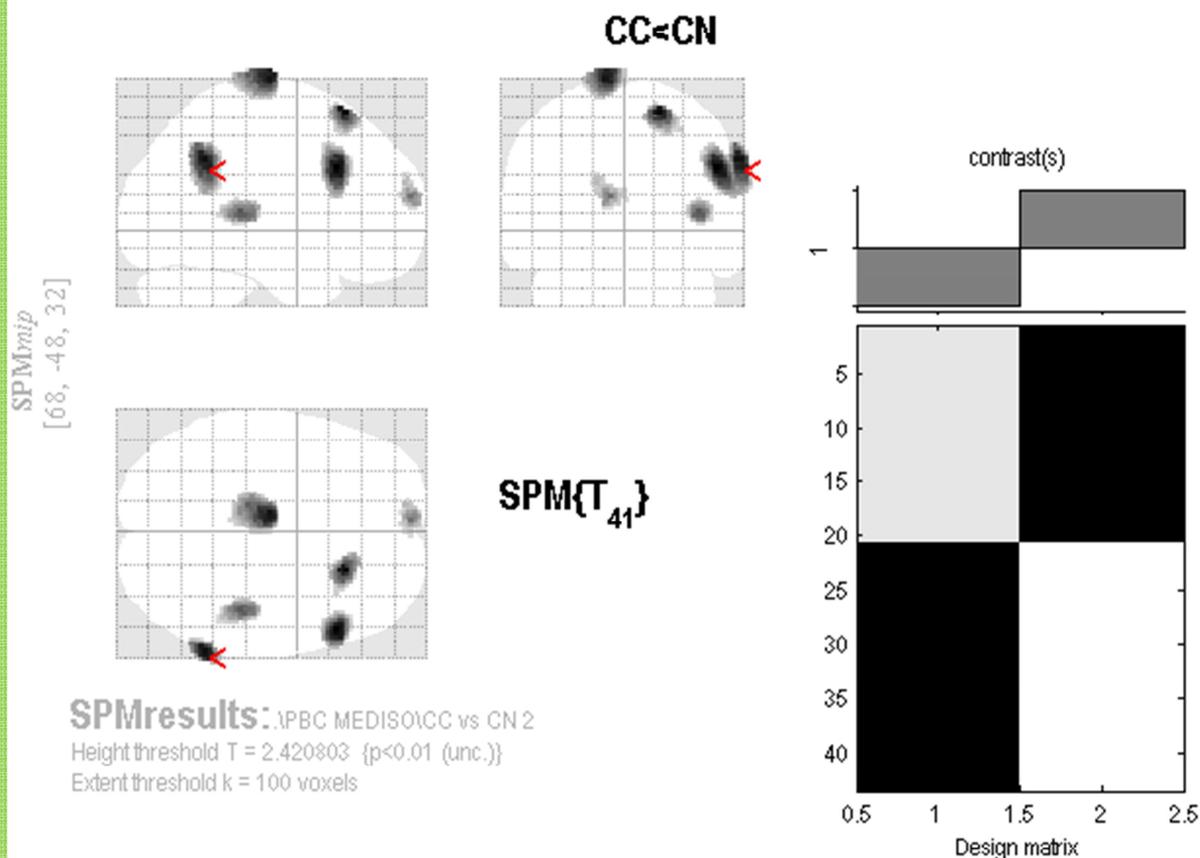


**Figura 4.** Mapas estadísticos de superficie que muestran los resultados de la comparación de la Fig. 3 en color azul fusionados con una imagen anatómica en el espacio de coordenadas de referencia. Vista medial derecha, medial izquierda, posterior, anterior, lateral derecha, lateral izquierda, inferior y superior del cerebro (de arriba a abajo y de derecha a izquierda).

#### 4.2 COMPARACIÓN DE ADICTOS A CC CON CONTROLES NORMALES

Los pacientes consumidores de cocaína no presentaron clústeres de hipoperfusión con significación estadística luego de la corrección por comparaciones múltiples. No obstante, sí se detectaron clústeres con valores de  $p$  no corregidos cercanos a la significación en la corteza prefrontal dorsolateral derecha y parietal posterior homolateral (Figuras 5 y 6).

Al igual que en la comparación anterior, se observó un clúster de hipoperfusión a nivel de corteza sensitivomotora.



**Statistics:  $p$ -values adjusted for search volume**

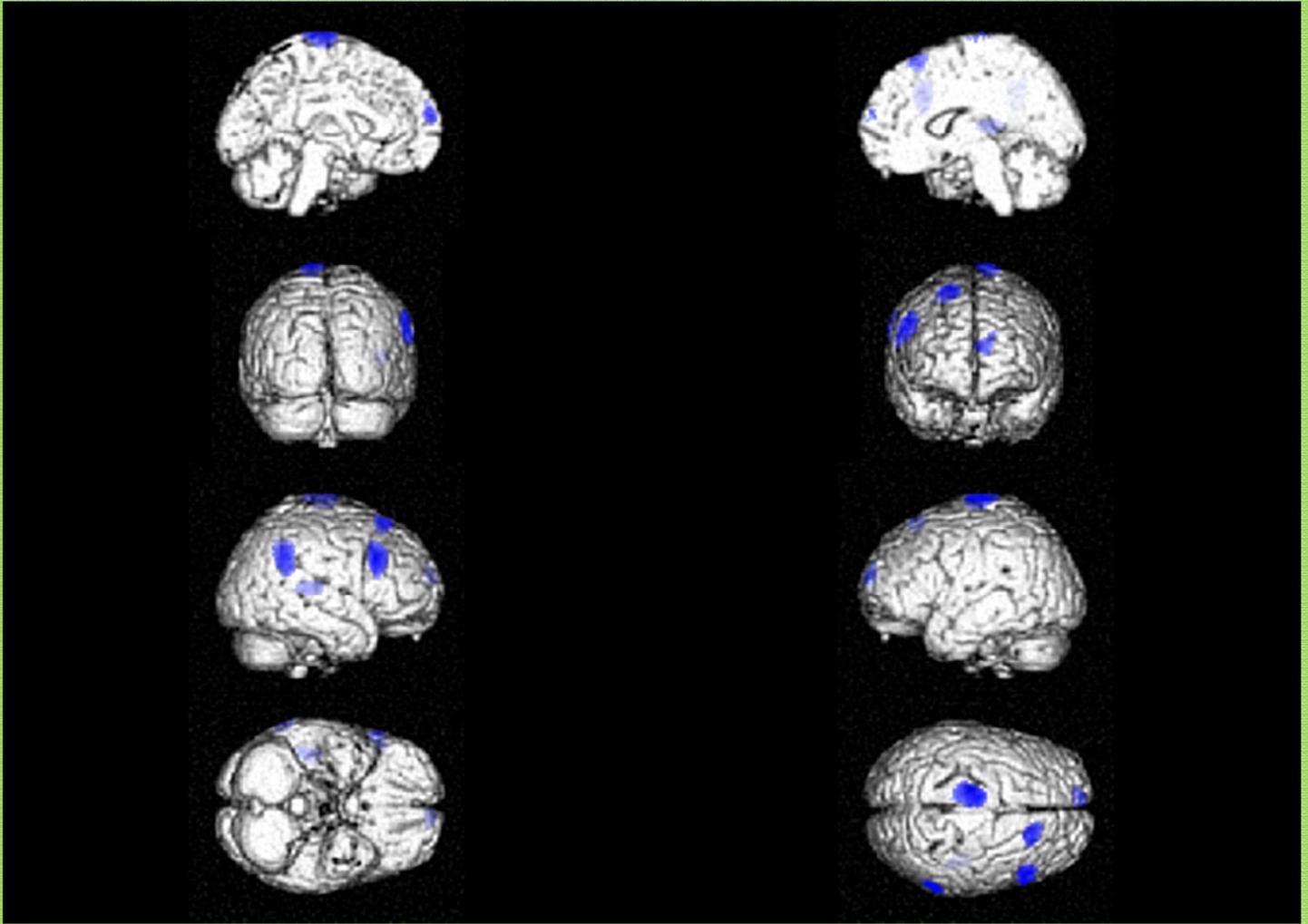
set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{corrected}$	$k_E$	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	$T$	$(Z_{\equiv})$	$p_{uncorrected}$			
0.858	6	0.866	412	0.093	0.755	0.757	3.91	3.58	0.000	52	22	34
		0.987	228	0.201	0.821	0.757	3.82	3.51	0.000	20	28	64
					1.000	0.757	2.53	2.42	0.008	32	22	54
		0.951	312	0.139	0.856	0.757	3.76	3.47	0.000	64	-50	38
					1.000	0.757	2.81	2.67	0.004	64	-50	22
		0.747	515	0.063	0.865	0.757	3.75	3.46	0.000	-10	-14	82
					0.997	0.757	3.25	3.04	0.001	-14	-26	84
					1.000	0.757	2.50	2.39	0.008	-6	-36	80
		0.988	225	0.204	0.995	0.757	3.28	3.08	0.001	42	-30	10
		0.999	141	0.313	0.999	0.757	3.13	2.95	0.002	-6	64	18
					1.000	0.757	2.65	2.54	0.006	-14	60	26

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold:  $T = 2.42$ ,  $p = 0.010$  (1.000) { $p < 0.01$  (unc.)}  
 Extent threshold:  $k = 100$  voxels,  $p = 0.397$  (1.000)  
 Expected voxels per cluster,  $\langle k \rangle = 149.441$   
 Expected number of clusters,  $\langle c \rangle = 8.60$   
 Expected false discovery rate,  $\leq 0.76$

Degrees of freedom = [1.0, 41.0]  
 FWHM = 16.1 16.8 16.8 mm mm mm; 8.1 8.4 8.4 {voxels};  
 Volume: 1893848 = 236731 voxels = 388.1 resels  
 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 569.79 voxels)

**Figura 5.** Vista lateral derecha, posterior y superior del cerebro denotando las modificaciones en la perfusión cerebral de los consumidores activos de CC con más de un año de evolución en comparación a los controles normales. La tabla presenta los valores de  $p$  corregidos y no corregidos por comparaciones múltiples para vóxeles, clústeres y sets.



**Figura 6.** Mapas estadísticos de superficie que muestran los resultados de la comparación de la Fig. 5 en color azul fusionados con una imagen anatómica en el espacio de coordenadas de referencia. Vista medial derecha, medial izquierda, posterior, anterior, lateral derecha, lateral izquierda, inferior y superior del cerebro (de arriba a abajo y de derecha a izquierda).

## 5. DISCUSIÓN

Las experiencias de recompensa están determinadas por la activación de las vías dopaminérgicas mesolímbicas. Se ha evidenciado que reforzadores naturales como la comida y el sexo incrementan las concentraciones extracelulares de DA mesolímbica. Por su parte, diversos estudios de imagen funcional han documentado que la sensación de *high* reportada por consumidores de CC se corresponde con la activación del ATV y las vías mesolímbicas (54), lo cual apoya el concepto de que dicha sensación es consecuencia de la liberación de DA, responsable de la sensación de placer asociada a la recompensa (55). No obstante, si bien al inicio el creciente impulso y deseo de consumo puede ser considerado consecuencia de la necesidad de incrementar los niveles de DA con el fin de alcanzar la consecuente sensación de placer, la transición de un patrón de consumo recreativo y ocasional a un consumo compulsivo de perfil adictivo, no puede ser explicada únicamente en función de estos procesos. Se ha sugerido que la perturbación continua del sistema dopaminérgico mediada por la exposición a drogas desencadenaría la sucesión de múltiples adaptaciones neurales complejas, necesarias para el desarrollo de los trastornos adictivos. Se cree que la plasticidad sináptica en el ATV presenta un rol esencial en las respuestas comportamentales tempranas seguidas al consumo, así como en las neuroadaptaciones a largo plazo que se han observado en regiones inervadas por neuronas dopaminérgicas del ATV, provocando disfunción de los circuitos prefrontales-subcorticales que median procesos de recompensa, motivación, función ejecutiva y memoria/condicionamiento (56,57). En efecto, estudios preclínicos han evidenciado que la administración crónica de CC resulta en la aparición de anomalías y malformaciones en las dendritas de las neuronas piramidales de la CPF (58). La mayoría de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la CPF reciben sinapsis tanto glutamatérgicas como dopaminérgicas en la cabeza y cuello de la espina respectivamente. Se cree que estas conexiones representan el medio estructural a través del cual las entradas dopaminérgicas modulan los impulsos excitatorios de estas neuronas. Además, las espinas dendríticas son consideradas como el principal foco de señales excitatorias del cerebro, así como el sitio primario donde las adaptaciones plásticas alteran la actividad sináptica (58). Estas modificaciones neuroadaptativas

pueden alterar la interacción entre la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica en los circuitos prefrontosubcorticales provocando su disfunción.

Como se mencionó previamente, se ha documentado un descenso en la disponibilidad de receptores dopaminérgicos D2 en adictos a CC, el cual ha sido correlacionado con hipoactividad de la CPF dorsolateral, orbitofrontal y del cíngulo anterior (50,59). Se ha descrito que durante la abstinencia y sin la estimulación de la droga, el circuito estriado-tálamo-orbitofrontal se torna hipofuncional como consecuencia de la disminución de los receptores D2, desencadenando una reducción en el impulso de comportamientos motivados por objetivos específicos (22). Se cree que el consumidor pierde la capacidad de atribuirle valores de incentivo a los estímulos naturales debido a que ninguno de estos estímulos provoca incrementos de DA en el estriado capaces de activar el circuito estriado-tálamo-orbitofrontal deprimido. No obstante, se ha postulado que el CC y otras drogas, a través de la inducción de potentes incrementos de DA, aún serían capaces de activar los circuitos de recompensa. La relevancia motivacional que poseen las drogas como estímulo se ve notablemente amplificada en comparación con los estímulos naturales, lo que convierte su obtención en el principal impulso motivacional para el individuo.

Si bien en un comienzo la mayoría de estudios clínicos en la adicción a drogas se enfocaron en las áreas mesencefálicas dopaminérgicas (ATV y sustancia nigra) y estructuras gangliobasales (el estriado ventral y dorsal), sitios de acción de drogas como el CC y la PBC, hace más de una década que la neurociencia se ha empeñado en clarificar el rol de la CPF en esta patología. La CPF presenta densas conexiones con el sistema dopaminérgico mesolímbico, las cuales le asignan un papel fundamental en el control de funciones neuropsicológicas principales (53). En este sentido, el descontrol del sistema dopaminérgico producido por la acción de drogas psicoactivas como CC y PBC en los núcleos mesolímbicos explicaría la consecuente disfunción de la CPF y la alteración de un variado rango de comportamientos regulados por dicha región. Diversos estudios han manifestado que el compromiso funcional de los circuitos prefrontales-subcorticales está asociado con trastornos de las funciones ejecutivas, control inhibitorio, procesamiento emocional y motivación, característicos de los usuarios de CC (29,36,37). Hoy se sabe que los circuitos relacionados con la motivación y el control de los impulsos están estrechamente vinculados con los circuitos de

recompensa. La CPF constituye una estructura fundamental de estos circuitos y la disminución de su actividad, incluyendo la región dorsolateral, orbitofrontal y el cíngulo anterior, es uno de los hallazgos más consistentes de los estudios de imagen en pacientes adictos. Los resultados del presente estudio en consumidores de PBC no son la excepción. En línea con estudios anteriores realizados en consumidores de CC y con el único reporte previo en consumidores de PBC (8), se detectaron áreas de hipoperfusión en regiones correspondientes a los circuitos prefrontales-subcorticales, así como en estructuras límbicas y paralímbicas. La CPF junto con los tálamos, estructuras mesencefálicas y temporomesiales izquierdas fueron las que denotaron una mayor hipoactividad, con valores estadísticos significativos aún luego de la corrección por comparaciones múltiples. La región mesial de la CPF con extensión al cíngulo anterior fue la que presentó las alteraciones funcionales de mayor magnitud. Asimismo, se evidenciaron alteraciones de menor grado en la región ventromedial y dorsolateral derecha de la CPF.

La marcada disminución de la actividad en el cíngulo anterior evidenciada en los consumidores de PBC es una observación clave, susceptible de explicar aspectos fundamentales de las alteraciones en el comportamiento descritas en los usuarios. El cíngulo anterior ha sido vinculado en la mediación de las respuestas emocionales a los estímulos (tanto reforzadores como aversivos), activándose por recompensas naturales, así como por diversas drogas. Su disfunción en los consumidores de PBC podría relacionarse con una respuesta emocional más intensa a la droga (20). Estos defectos en el procesamiento emocional contribuirían a explicar los desórdenes en el comportamiento que muestran los individuos adictos a PBC, en especial el déficit en el control inhibitorio que puede predisponer al comportamiento agresivo, responsable principal de la situación de alarma social generada por esta droga en nuestra región.

Con respecto a la CPF dorsolateral, su disfunción ha sido asociada con el compromiso de una serie de funciones cognitivas superiores entre las que se incluyen la selección de metas, planificación y secuenciación de acciones, memoria de trabajo y autocontrol, así como con la falta de motivación (29,60). La disfunción de estos circuitos perjudica severamente los procesos cognitivos que guían la toma de decisiones (61), lo cual contribuye a la dificultad que presentan los adictos para enfrentar el abandono del consumo y la adherencia al tratamiento, así como al

desinterés laboral, académico y social. En definitiva, el compromiso de estas regiones de la CPF en los consumidores favorece la preferencia de pequeñas recompensas inmediatas (el consumo) en lugar de aquellas más favorables y a mayor plazo, determinando el frecuente patrón de recaídas que exhiben los usuarios y acrecentando la dificultad de su reinserción social.

Por su parte, la COF es una región involucrada en el procesamiento de los valores de recompensa que poseen los estímulos y en la motivación de los comportamientos en respuesta a esas recompensas. Estudios de neuroimagen en humanos han reportado que el aumento de la actividad neuronal en la COF que precede a las recompensas previstas reflejaría el valor de incentivo de la acción o estímulo específico (62) y se observa cuando este tipo de información está siendo utilizada para guiar la toma de decisiones. Su disfunción se vincula con trastornos de personalidad, donde se destacan la inestabilidad emocional, una alta irritabilidad, y déficit en los procesos empáticos, que conllevan a los sujetos a expresar comportamientos antisociales, desinhibidos e impulsivos. Si bien en períodos de desintoxicación y abstinencia las modificaciones neuroadaptativas determinan una marcada hipoactividad prefrontal, la presencia de estímulos vinculados a drogas aumenta considerablemente la actividad orbitofrontal. Debido a sus proyecciones con la amígdala y el hipocampo, estos estímulos ambientales podrían ser codificados a nivel de la COF, que sería responsable de la evaluación del valor motivacional de los estímulos, y que en última instancia determinaría la respuesta emocional del *craving*. Esto ha sugerido que el hipermetabolismo en la COF podría desencadenar el consumo compulsivo de la droga, del mismo modo que contribuye con los comportamientos compulsivos en pacientes con desórdenes obsesivo-compulsivos (12,22).

No obstante, en el presente trabajo los usuarios de PBC no manifestaron alteraciones estadísticamente significativas en la perfusión orbitofrontal. Esto se podría deber a los distintos períodos de abstinencia que presentaron los pacientes al momento del estudio. Debido a los cambios tan dinámicos en la actividad neuronal que puede presentar esta región, en el período de hasta 10 días de abstinencia que se fijó como criterio de inclusión, algunos individuos podrían haber experimentado estados de *craving* al momento de la realización del SPECT. El hipermetabolismo orbitofrontal relacionado con el *craving* que se ha descrito en estudios previos en

consumidores de CC con solo 7 días de abstinencia (12), puede haberse presentado en algunos pacientes de nuestra serie constituyendo una causa posible de enmascaramiento de la hipoactividad orbitofrontal existente en otros.

Los defectos de perfusión detectados en la corteza frontal ventromedial son consistentes con su posición dentro del sistema límbico. Ésta provee una entrada exclusiva al NAc y está íntimamente interconectada con la amígdala. Existen estudios que especifican que el patrón de los déficits cognitivos luego del daño cortical frontal prelímbico es consistente con una inhabilidad en la modulación del comportamiento de cara a cambios en las valencias motivacionales de los estímulos, como ocurre con las drogas (17,62). Un eficaz control cognitivo del comportamiento está basado en el correcto funcionamiento de este proceso de modulación de las asociaciones estímulo-recompensa, el cual permite a cualquier individuo alternar entre viejos y nuevos estímulos, e inhibir cualquier tipo de respuesta comportamental inapropiada que pueda estar condicionada a un estímulo. A su vez, la CPF ventromedial presenta conexiones con otros sistemas neuronales ubicados en la corteza parietal, particularmente en el sector derecho, la ínsula y la corteza somatosensorial, que son fundamentales en la representación de estados afectivos y emocionales (63). En este sentido, la disfunción parietal evidenciada en nuestro estudio podría ser otro factor que fomente los defectos en el procesamiento y expresión de las emociones, contribuyendo también con el desbalance dopaminérgico y la consecuente disfunción prefrontal.

Las regiones talámica, subtalámica y mesencefálica, también mostraron una disminución del flujo de significación estadística similar a la CPF, al igual que la corteza temporal mesial izquierda. La hipoactividad mesencefálica es consistente con la hipoactividad dopaminérgica en el ATV descrita en los individuos adictos. Se ha sugerido que los procesos de plasticidad sináptica en el ATV son responsables de las primeras respuestas al consumo, así como de las neuroadaptaciones en los circuitos prefronto-subcorticales. Los tálamos son pilares fundamentales de los circuitos mesocorticolímbicos. Ubicados entre las principales estructuras límbicas vinculadas a los procesos de recompensa y la CPF, modulan la actividad de estos circuitos. Los núcleos talámicos reciben eferencias directas del ATV y del NAc, y se proyectan a diversas regiones de la CPF. En este sentido, tanto el núcleo mediodorsal como el

anterior cierran los circuitos del cíngulo anterior, prefrontal dorsolateral y orbitofrontal. La disfunción talámica representa disfunción de los circuitos prefrontosubcorticales y puede contribuir directa o indirectamente a los cambios en la actividad en la CPF, favoreciendo las alteraciones neuropsicológicas presentes en los consumidores de PBC. La hipoperfusión temporal mesial izquierda, así como la hipoactividad temporal polar anterior homolateral representan directamente una disminución de la actividad de estructuras pertenecientes al sistema límbico, que ya fue discutida previamente. Resulta evidente la asociación con los trastornos de memoria descritos en los pacientes adictos.

Los consumidores de CC mostraron hipoperfusión de magnitud francamente menor. Si bien no se observaron clústeres con alteraciones estadísticamente significativas luego de la corrección por comparaciones múltiples, sí se detectaron áreas de hipoperfusión mayores a 100 vóxeles con valores de p no corregidos cercanos a la significación. Las regiones mayormente afectadas se localizaron en la CPF dorsolateral y parietal posterior derecha. La disminución de la actividad de estas regiones de la corteza ha sido ampliamente documentada en la literatura vinculada al abuso de CC. También se detectó en el grupo de pacientes adictos a PBC y ya fue fundamentada en párrafos previos.

La magnitud de la asimetría en las comparaciones de los grupos de adictos a PBC y CC probablemente se deba a una mayor perturbación del sistema dopaminérgico en los consumidores de PBC. Como se mencionó anteriormente, la forma de consumo de las cocaínas es un factor determinante del efecto reforzador que producen las drogas y de su potencial adictivo. Se ha postulado que la habilidad que poseen las drogas de inducir sensibilización comportamental mediante la reorganización de circuitos cerebrales mesocorticolímbicos vinculados a procesos motivacionales y de recompensa, se vería potenciada por aumentos en la velocidad en que éstas alcanzan el cerebro (64). En efecto, estudios de imagen funcional en ratas evaluando la tasa de utilización de glucosa evidenciaron que la ruta por la cual el CC es administrado determina patrones de activación diferenciales en los circuitos neuronales. En estos estudios, la administración de CC por vía intravenosa generó incrementos del metabolismo en estructuras cruciales del sistema mesocorticolímbico como el NAc y la CPF, mientras que los incrementos en la actividad cerebral

producidos por la administración intraperitoneal de CC se limitaron principalmente a estructuras del circuito nigroestriatal, en especial la sustancia nigra y el globo pálido. Asimismo, esta hipótesis ha sido respaldada por estudios moleculares en los cuales se utilizó la inducción de c-Fos como marcador de actividad neuronal. El gen c-Fos integra un grupo de genes denominados genes tempranos inmediatos (IEGs por sus siglas en inglés: immediate early genes), que son inducidos rápidamente en respuesta a una amplia variedad de estímulos, incluyendo las drogas de abuso, y reflejan la activación bioquímica de vías de transducción de señales. A través de esta técnica, se demostró que la inducción de este gen se ve amplificada en las estructuras mesocorticolímbicas antes mencionadas, particularmente en la CPF, cuando el CC es administrado a mayor velocidad (64). Estos hallazgos sugieren que la mayor velocidad con que la PBC alcanza el cerebro debido a su vía de administración es una causa probable de la marcada disfunción en la CPF y mesencefálica que denotaron sus consumidores con respecto a los usuarios de CC. La velocidad con que la cocaína fumada llega al cerebro podría acentuar considerablemente los mecanismos de neuroadaptación temprana en el ATV, incrementando los procesos de plasticidad a largo plazo en los circuitos prefronto-subcorticales que determinan los desórdenes en el comportamiento que conllevan al consumo compulsivo.

Además, esta idea se sustenta en las similitudes clínicas en el perfil adictivo de la PBC con el del crack (1,65), cocaína fumable de elevada pureza. El crack presenta un elevado potencial adictivo y ha sido asociado a alteraciones conductuales severas incluyendo conductas delictivas y agresivas al igual que la PBC. Sin embargo, a diferencia de la PBC, la composición del crack no presenta casi impurezas, lo cual destaca la relevancia de la vía de administración y el patrón de consumo en los efectos devastadores que comparten las cocaínas fumables. El hecho de que la velocidad del efecto sea más rápida y la desaparición del mismo también hace que el individuo consuma de manera más frecuente y probablemente mayor cantidad.

Por otra parte, podría proponerse que la presencia de compuestos neurotóxicos conocidos como los solventes orgánicos, así como de otros adulterantes conocidos y desconocidos que conforman la heterogénea composición de la PBC podría ser otro factor capaz de explicar las diferencias de las áreas afectadas en los consumidores. No obstante, el daño cerebral causado por estos compuestos es

inespecífico y no se limita a circuitos particulares del cerebro. Reportes previos han descrito alteraciones difusas y extensas de la perfusión cerebral en pacientes expuestos repetidamente a sustancias neurotóxicas como los solventes orgánicos (66). El patrón disfuncional observado en los consumidores de PBC consistió en una acentuada disfunción mesocorticolímbica que no puede ser explicada por el efecto de los elementos neurotóxicos, sino que es consistente con el compromiso de circuitos que han sido ampliamente vinculados al consumo de drogas de abuso y, por lo tanto, consecuencia del componente cocaína de la droga. Finalmente, la reversibilidad de la disfunción de los circuitos mesocorticolímbicos inducida por el consumo de PBC y CC con la abstinencia prolongada ha sido documentada previamente (8, 67) y apoya el hecho de que dicha disfunción es primariamente consecuencia del componente cocaína. Estas observaciones no contradicen la hipótesis de que la PBC es más neurotóxica que el CC a largo plazo, ya que al efecto vasoactivo del componente cocaína se agrega el efecto tóxico de las sustancias adulterantes que presenta, con lo cual cabe esperar un mayor agravio encefálico en pacientes con historia de consumo prolongada.

En cuanto a la presencia de otras sustancias estimulantes en la PBC, se ha planteado que la presencia de cafeína en las muestras podría contribuir con el efecto comportamental observado en los usuarios. Si bien estudios preclínicos evidenciaron que la acción del componente cafeína en las muestras de PBC incrementa los niveles de actividad locomotora en animales cuando es administrada por vía intraperitoneal (15), y que esta respuesta comportamental puede reproducirse mediante la coadministración de dosis equimolares de CC y cafeína (15), estos hallazgos no contemplan el factor de la vía de administración, cuya importancia ya ha sido subrayada. Además, la importancia de los efectos de la cafeína en la determinación de los trastornos conductuales que presentan los consumidores de PBC se ve menoscabada por la presencia de muestras de PBC en el mercado de drogas ilegales que contienen concentraciones muy bajas de cafeína y que igualmente reproducen el perfil adictivo característico en sus consumidores, así como por el uso frecuente de cafeína como adulterante en muestras de CC que no logra reproducir el síndrome clínico de las cocaínas fumables. De igual forma, la concentración de cocaína base en las muestras de PBC incautadas también difiere, a pesar de lo cual existe un patrón

clínico común a todos los adictos que presenta diferencias marcadas con el síndrome clínico observado en el consumo de cafeína o inclusive de CC, cuyo efecto estimulante es aún mayor. Por otra parte, como ya se mencionó, las similitudes de la PBC con el crack, que no presenta cafeína en su composición, también realzan la importancia de la velocidad con que las cocaínas alcanzan el cerebro en el efecto de las mismas.

Si bien la fracción de cafeína presente en las muestras puede contribuir a incrementar al mayor efecto adictivo que posee la PBC, ya que ha sido demostrada su capacidad de potenciar el efecto locomotor a dosis bajas en ratas tratadas con PBC y CC (14, 68), es poco probable que tenga influencia directa en los trastornos severos del comportamiento observados en sus usuarios por las razones antes mencionadas. Por otra parte, los experimentos referidos evalúan el efecto agudo de las drogas en cuestión y no incluyen exposiciones crónicas, y se ha demostrado que la administración repetida de cafeína induce rápida tolerancia a sus efectos comportamentales, en particular a dosis altas (69).

No obstante, es necesario que el estudio del efecto neurológico de cualquier posible adulterante activo que imite o potencie el efecto de la cocaína (cafeína, anfetamina, derivados de la cocaína, etc.) coadministrado con CC contemple el factor de la vía de administración. En este sentido, las dificultades para contar con un dispositivo que reproduzca las condiciones de consumo de PBC en animales controlando las dosis de administración han limitado hasta el momento este abordaje.

#### *Limitaciones y perspectivas*

El grupo de consumidores de PBC resultó mayor al de CC, aunque se prolongó el tiempo de reclutamiento de pacientes hasta alcanzar una muestra de consumidores de CC suficiente para un análisis estadístico adecuado. La dificultad mayor para reclutar individuos consumidores de CC se debió a que la gran mayoría de los pacientes que consultan en salud pública lo hacen por consumo de PBC y muchos consumidores previos de CC procedentes de este medio consumen hoy en día principalmente PBC.

Debido a las dificultades mencionadas para el reclutamiento de las muestras de pacientes se fijó un período máximo de abstinencia de 10 días. Si bien se trata de un

tiempo relativamente breve, algunos sujetos podrían haber experimentado estados de *craving* al momento de la realización del SPECT, capaces de afectar los resultados del análisis estadístico, como ya se mencionó previamente en el caso de la COF, que no mostró alteraciones significativas en nuestra serie de pacientes.

La gran mayoría de individuos adictos a PBC y CC presentan consumo concomitante de otras sustancias, en particular alcohol y marihuana, por lo cual no habría sido posible reclutar consumidores exclusivos de las drogas en cuestión. Esta dificultad está presente en la enorme mayoría de los trabajos clínicos que involucran individuos adictos. No obstante, la ausencia de consumo de otra droga con criterios de adicción fue un requisito para ingresar al estudio. Por otra parte, la frecuencia y las características del policonsumo fueron similares en los dos grupos de pacientes.

Como perspectiva a corto plazo, está pendiente el análisis de correlación de las imágenes con las escalas de agresividad y personalidad realizadas a los consumidores. Dicho análisis podría proveer evidencia complementaria que sustente la hipótesis de que la disfunción de mayor grado presentada en los consumidores de PBC, en particular de los circuitos prefrontales-subcorticales, sea la principal causante de los trastornos de conducta característicos de los usuarios.

Asimismo, con el fin de obtener evidencia adicional que sustente la hipótesis de que la disminución de la perfusión prefronto-subcortical en los usuarios de PBC está determinada por una perturbación del sistema dopaminérgico de mayor grado en comparación con aquellos de CC, sería de interés realizar un estudio de imagen de receptores dopaminérgicos con PET o SPECT. Teniendo presente que la disminución en la disponibilidad de receptores D2 en el estriado es un fiel indicador de la disfunción del sistema dopaminérgico, sería esperable encontrar un descenso más acentuado de los mismos en consumidores de PBC.

## 6. CONCLUSIONES

Se reportó la presencia de hipoactividad significativa en circuitos prefrontales-subcorticales, estructuras límbicas y corteza de asociación posterior en consumidores activos de PBC. Estos hallazgos concuerdan con los del único estudio previo publicado hasta el momento, que incluyó un número de pacientes menor y fue realizado con una cámara SPECT de menor calidad de imagen.

Acorde a lo esperado, la disminución del flujo sanguíneo cerebral regional fue netamente superior en los consumidores de PBC en comparación a aquellos de CC.

La marcada disfunción prefrontal observada en los consumidores de PBC, en particular del cíngulo anterior y de las regiones mesial, dorsolateral y ventromedial de la CPF, componen un hallazgo trascendental en vías de dilucidar los sustratos biológicos de los déficits neuropsicológicos que presentan los consumidores. En efecto, la disfunción de estas regiones ha sido asociada con incrementos en la expresión de conductas impulsivas, desinhibidas y antisociales, así como con la manifestación de fallas en el correcto procesamiento emocional y afectivo, trastornos en el comportamiento que distinguen clínicamente al usuario de PBC del de CC.

La hipoactividad mesencefálica, temporal mesial y talámica podría estar denotando una disfunción más acentuada de los circuitos mesolímbicos involucrados en los procesos de recompensa. La disfunción mesencefálica concuerda con estudios previos que han demostrado que los procesos de neuroplasticidad en el ATV suponen las primeras respuestas vinculadas al consumo, y que constituyen una de las principales causas de las neuroadaptaciones a largo plazo en los circuitos prefrontosubcorticales. Asimismo, en función de su particular ubicación, la disfunción de los tálamos es consistente con la disfunción de los circuitos mesocorticolímbicos y puede contribuir con las alteraciones neurocognitivas descritas en los adictos, así como la hipoactividad temporal mesial, que representa el correlato neural de los trastornos de memoria.

Hemos sugerido que las asimetrías en las alteraciones visualizadas en ambos grupos de estudio probablemente se deban a la diferencia en la velocidad con que ambas drogas alcanzan el cerebro. Debido a su propiedad de ser fumable, la PBC presenta mayor velocidad de acción y un patrón de consumo más frecuente que podría provocar una perturbación del sistema dopaminérgico de mayor magnitud, lo

cual promovería adaptaciones neurocomportamentales más acentuadas en los circuitos prefrontales-subcorticales, particularmente aquellos que involucran corteza paralímbica, que determinarían alteraciones francamente mayores del flujo sanguíneo cerebral en relación a los consumidores de CC.

Se plantea que los efectos producidos por la diversidad de compuestos neurotóxicos y adulterantes que presenta la PBC presenten un patrón disfuncional diferente, probablemente más relevante en consumidores crónicos de larga data, y vinculado con trastornos cognitivos potencialmente irreversibles más que con trastornos conductuales severos.

Por otra parte, es posible que otras sustancias estimulantes diferentes de la cocaína presentes en la PBC contribuyan en cierto grado al efecto adictivo de la droga, aunque es poco probable que expliquen por si solas los trastornos comportamentales severos que se describen en sus consumidores, con franca similitud a los observados en usuarios de crack, una cocaína fumable de elevada pureza, y marcadas diferencias con el perfil clínico de los consumidores de CC.

El presente trabajo aporta información relevante en el marco de una línea de investigación más extensa que pretende aportar evidencias que permitan un abordaje terapéutico efectivo de esta compleja patología, tarea que en función de la incidencia geográfica de la problemática, ha quedado encomendada a la comunidad académica sudamericana.

Finalmente, representa evidencia científica original que demuestra mediante un método de neuroimagen la disfunción cerebral más severa y extensa que sería capaz de producir una cocaína fumable con respecto a la cocaína esnifada, lo cual es en cierta medida extrapolable a otras cocaínas que comparten esta vía de administración, como por ejemplo el crack, de amplia difusión en los países del primer mundo.

## 7. REFERENCIAS

1. Castaño G. A. Cocaínas Fumables en Latinoamérica. *Adicciones* 2000; 12(4):541-550.
2. Junta Nacional de Drogas. IV Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. 2007. <http://infodrogas.gub.uy/html/encuestas/documentos/>.
3. Lizasoain I., Moro M. A., Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos. *Adicciones* 2002; 14(1):57-64.
4. Elsohly M. A., Brenneisen R., Jones A. B. Coca Paste: Chemical Analysis and Smoking Experiments. *Journal of Forensic Sciences* 1991; 36:93-103.
5. Meikle M. N., Urbanavicius J., Prunell G., et al. Primer estudio pre-clínico de la acción de Pasta Base de Cocaína en el Sistema Nervioso Central. *Revista Psiquiatría del Uruguay* 2009; 73:25–36.
6. Nizama, M. Síndrome de Pasta Básica de Cocaína. *Rev. Neuropsiquiatria (Lima)* 42:114-134.
7. Navarro R., Arevalo M. Tratamiento y Rehabilitación de la Dependencia a la PBC, en: Pasta de Cocaína. Un Estudio Multidisciplinario. CEDRO, Perú 1984.
8. Ferrando R., Bocchino S., Barrachina A., et al. Alteraciones de la perfusión cerebral en consumidores activos de pasta base de cocaína. *Revista Psiquiatría del Uruguay* 2009; 73:51–62.
9. Koob F., Volkow N. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1): 217–238.
10. Goldstein R., Volkow N. Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport*. 2001; 12(11): 2595–2599.
11. Goldstein R., Volkow N. Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1642–1652
12. Volkow N. D., Fowler J. S. Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex* Mar 2000; 10: 318-325.
13. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:5274–5278.
14. Kelley A. E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:765–776.
15. López-Hill X., Prieto J. P., Meikle M. N., et al. Coca-paste seized samples characterization: Chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. *Behavioural Brain Research* 2011; 221:134–141.

- 16.** Volkow, N.D., et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291:409–415.
- 17.** Jentsch J. D., Taylor J.R. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:373–390
- 18.** Volkow, N.D., et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am. J. Psychiatry.* 1999; 156:1440–1443.
- 19.** Volkow, N.D., Wang, G.J., Ma, Y., et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J. Neuroscience.* 2003; 23:11461–11468.
- 20.** Volkow N. D., Wang G. J., Ma Y., et al. Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neuroscience* 2005; 25:3932–3939.
- 21.** Dom G., Sabbe B., Hulstijn W., et al. Substance use disorders and the orbitofrontal cortex: Systematic review of behavioural decision-making and neuroimaging studies. *The British Journal of Psychiatry* 2005; 187: 209-220.
- 22.** Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1444–1451.
- 23.** Hyman S. E., Malenka R. C., Nestler E. J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29:565–598.
- 24.** Ridderinkhof K.R., Van Den Wildenberg W.P.M., Segalowitz S.J., Carter C.S. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition* 2004; 56:129–140.
- 25.** Kalivas, P.W., Volkow, N.D. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162:1403–1413.
- 26.** Duncan, J., & Owen, A. M. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neuroscience* 2000; 23:475–483.
- 27.** Everitt B. J., Robbins T. W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; 8:1481–1489.
- 28.** Gerdeman G. L., Partridge J. G., Lupica C. R., Lovinger D. M. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2003; 26:184–192.
- 29.** Royall, D.R., et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 14: 377–405

- 30.** Salloway, S.P., Malloy, P.F., Duffy, J.D. *The frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001.
- 31.** Koob, G.F., Bloom, F.E. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988; 242:715–723.
- 32.** Pickens C.L., Sadoris M.P., Gallagher M., Holland P.C. Orbitofrontal lesions impair use of cue-outcome associations in a devaluation task. *Behav Neurosci*. 2005; 119(1):317–322.
- 33.** Bechara A., Damasio A. R., Damasio H., Anderson S. W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50:7–15.
- 34.** Bechara A., Damasio H., Damasio A. R., Lee G. P. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience* 1999; 19:5473–5481.
- 35.** Anderson S.W., Bechara A., Damasio H., et al. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience* 1999; 2:1032-1037.
- 36.** Bechara, A., Damasio, H., Tranel D., Anderson S.W. Dissociation Of Working Memory from Decision Making within the Human Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience* 1998, 18(1):428–437.
- 37.** Bush G., Vogt B. A., Holmes J., et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:523–528
- 38.** Goldstein, R. Z., Tomasi, D., Rajaram, S., et al. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience* 2007; 144:1153–1159.
- 39.** Catafau A.M. Brain SPECT in clinical practice. Part I: Perfusion. *J Nucl Med* 2001; 42:259-71.
- 40.** Ferrando R. Evaluación de la activación cortical producida por un simulador acústico de prótesis coclear mediante SPECT de perfusión cerebral. Tesis de Maestría de PROINBIO. Facultad de Medicina. UdelaR. 2008.
- 41.** Wintermark M., et al. Comparative Overview of Brain Perfusion Imaging Techniques. *Stroke* 2005; 36:83-99.
- 42.** Newberg A.B. The role of PET imaging in the management of patients with central nervous system disorders. *Radiol Clin N Am* 2005; 43:49–65.
- 43.** Juni J.E., Waxman A.D., Devous M.D., et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Brain Perfusion Single Photon Computed Tomography (SPECT) Using Tc-99m Radiopharmaceuticals. *J Nucl. Med* 1998; 39(5):923-6.
- 44.** Gatley, J.S., Volkow N.D., Wang G.J., et al. PET Imaging in Clinical Drug Abuse Research. *Current Pharmaceutical Design*, 2005; 11: 3203-3219

45. Bell, K. M., Milne, N., Lyons, K. P. Regional cerebral blood flow and cocaine abuse. *West J. Med.* 1994; 161: 412–413.
46. Volkow N. D., Mullani N., Gould K. L., et al. Cerebral Blood Flow in Chronic Cocaine Users: A Study With Positron Emission Tomography. *British Journal of Psychiatry* 1998; 152:641-648.
47. London E.D., Cascella N. G., Wong D. F., et al: Cocaine induced reduction of glucose utilization in human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:567–574
48. Lyons D., Friedman D. P., Nader M. A., et al: Cocaine alters cerebral metabolism within the ventral striatum and limbic cortex of monkeys. *J Neurosci* 1996; 16:1230–1238.
49. Pearlson G. D., Jeffery P. J., Harris G. J., et al: Correlation of acute cocaine-induced changes in local cerebral blood flow with subjective effects. *Am J Psychiatry* 1993; 150:495–497
50. Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J., Swanson J.M. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry* 2004; 9:557–569.
51. Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., et al. Decreased striatal dopaminergic responsivity in detoxified cocaine abusers. *Nature* 1997; 386:830–833.
52. Everitt B. J., Robbins T. W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005; 8:1481–1489.
53. Robbins T.W., Arnsten A.F.T. The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive Function: Monoaminergic Modulation. *Annu Rev Neurosci.* 2009; 32:267–287.
54. Volkow N. D., Wang G., Fowler J. S., et al. Reinforcing Effects of Psychostimulants in Humans Are Associated with Increases in Brain Dopamine and Occupancy of D2 Receptors. *JPET* 291:409–415, 1999.
55. Volkow N. D., Fowler J.S., Wang G.J., et al. Imaging dopamine’s role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 2009; 56:3–8.
56. Kauer J.A., Malenka R.C. Synaptic plasticity and addiction. *Nature* 2007; 8: 844–858.
57. Robinson T. E., Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 2004; 47:33–46.
58. Robinson T.E., Gorny G., Mitton E., Kolb B. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse* 2001; 39:257–266.
59. Volkow N. D., Chang L., Wang G., et al. Low Level of Brain Dopamine D2 Receptors in Methamphetamine Abusers: Association With Metabolism in the Orbitofrontal Cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2015–2021.

- 60.** Hester R., Garavan H. Executive Dysfunction in Cocaine Addiction: Evidence for Discordant Frontal, Cingulate, and Cerebellar Activity. *The Journal of Neuroscience*, 2004; 24(49):11017–11022.
- 61.** Ernst M., Paulus M. P. Neurobiology of Decision Making: A Selective Review from a Neurocognitive and Clinical Perspective. *Biol. Psychiatry* 2005; 58(8):597-604.
- 62.** Gottfried JA, et al. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 2003; 301:1104–1107.
- 63.** Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature* 2005; 8: 1458-1463.
- 64.** Samaha A. N., Mallet N., Ferguson S. M., et al. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci* 2004; 24(28):6362-6370.
- 65.** Pascale A., Negrin A., Laborde A. Pasta base de cocaína: experiencia del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. *Adicciones* 2010; 22 (3): 227-232.
- 66.** Heuser G., Mena I. Neurospect in neurotoxic chemical exposure demonstration of long-term functional abnormalities. *Toxicol Ind Health* 1998; 14(6):813-827.
- 67.** Lindsay K. P., Gatley S. J., Volkow N. D. Neuroimaging in drug abuse. *Current Psychiatric Reports* 2003; 5:355-361.
- 68.** Misra A. L., Vadlamani N. L., Pontani R.B. Effect of caffeine on cocaine locomotor stimulant activity in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1986; 24:761–764.
- 69.** Holtzman S. G., Finn I. B. Tolerance to behavioral effects of caffeine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1988; 29(2):411-418.