

Instituto Costarricense sobre Drogas

BOLETIN N° 2

DROGAS Y  
ALTERACIONES NEUROLOGICAS

2007

# PRESENTACION

La Unidad de Información y Estadística Nacional Sobre Drogas del Instituto Costarricense sobre Drogas, tiene el agrado de hacer llegar a usted el Boletín NO.2 "*Drogas y Alteraciones Neurológicas*, con temas especializados en recientes investigaciones del área de la neurociencia.

Se ha considerado importante la divulgación de artículos que permitan complementar y abordar de manera integral los problemas de uso indebido de drogas asociados a la enfermedad neurológica. Con este objetivo, se han seleccionado artículos recientes publicados en la edición digital de la Revista de Neurología<sup>1</sup>, que proporciona en español los progresos en el conocimiento de relevancia mundial en el campo de las Neurociencias clínica y básica.

Se incluyen además publicaciones relacionadas con sustancias que en la actualidad no forman parte de los listados internacionales de control de Naciones Unidas pero que la problemática que presentan obliga a su revisión de parte de los profesionales especializados en temas de uso indebido de drogas. En este caso nos referimos a publicaciones del National Institute on Drug Abuse (NIDA) sobre los esteroides anabólicos y a los Inhalantes.

A continuación se enumeran los artículos seleccionados:

1. Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis
2. Características del electroencefalograma cuantitativo y trastornos cognitivos en pacientes alcohólicos
3. Semillas psicoactivas sagradas y sacrificios rituales en la cultura Moche
4. Factores de comportamiento y déficit sensoriales indetectorios como predictores de la demencia tipo Alzheimer
5. Sistema dopaminérgico y adicciones
6. Abuso de los esteroides anabólicos
7. Lesión de ambos globos pálidos internos tras una encefalopatía hipóxica secundaria a parada respiratoria por consumo de opiáceos y benzodiacepinas.
8. Los Inhalantes

Esperamos que esta información sea de interés.

---

<sup>1</sup> Plaza Tetuan, 7 08010 Barcelona, [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com).

## Los inhalantes

Los inhalantes son vapores químicos que se respiran y producen efectos psicoactivos (que alteran la mente). Una variedad de productos que se encuentran comúnmente en la casa y en el trabajo contienen sustancias que se pueden inhalar. Muchas personas no consideran a productos tales como los aerosoles de pinturas (pinturas pulverizadas), los pegamentos y los líquidos de limpieza, como drogas ya que nunca se crearon con la intención de que se usaran para obtener un efecto intoxicante. Sin embargo, los niños y los adolescentes jóvenes los pueden obtener fácilmente y son los que tienen más probabilidad de abusar de estas sustancias extremadamente tóxicas.

Los inhalantes se dividen en las siguientes categorías:

### Los disolventes volátiles

- Los *disolventes industriales o caseros o los productos que contengan disolventes*, incluyendo los removedores o disolventes de pinturas, los quitagrasas, los líquidos para lavado en seco, la gasolina y los pegamentos.
- Los *disolventes para usos artísticos o de oficina*, incluyendo los líquidos correctores, los líquidos de los marcadores con punta de fieltro y los productos de limpieza de los contactos electrónicos.

### Los aerosoles

- Los *propelentes de aerosol caseros* y los disolventes asociados con artículos como los aerosoles de pinturas, de pelo o desodorantes, los de proteger las telas, los de limpiar computadoras y los rociadores de aceite vegetal.

### Los gases

- Los *gases usados en productos caseros o comerciales*, incluyendo los encendedores de butano y los tanques de gas propano, los aerosoles o dispensadores "whippets" de crema batida y los gases refrigerantes.
- Los *gases anestésicos de uso médico*, como el éter, el cloroformo, el halotano y el óxido nitroso (gas hilarante).

### Los nitritos

- Los *nitritos alifáticos*, incluyendo el nitrito ciclohexílico, el butílico y el amílico, comúnmente conocidos como "popper" o "reventadores". El nitrito amílico todavía se usa para ciertos procedimientos de diagnóstico médico. Los nitritos volátiles frecuentemente se venden en pequeñas botellas cafés con los nombres de "video head cleaner" (limpiador de videos), "room odorizer" (desodorante ambiental), "leather cleaner" (limpiador de cuero), o "liquid aroma" (aroma líquida).

## ***Peligros para la salud***

Aunque su composición varía, casi todos los inhalantes que se abusan producen efectos a corto plazo similares a los de los anestésicos, que disminuyen las funciones del cuerpo. Cuando se inhalan a través de la nariz o la boca pasando a los pulmones en concentraciones suficientes, los inhalantes pueden causar efectos intoxicantes. La intoxicación usualmente sólo dura unos minutos.

Sin embargo, a veces los usuarios prolongan este efecto por varias horas, al respirar los inhalantes repetidamente. Al principio, los usuarios se pueden sentir un poco estimulados. Con inhalaciones sucesivas, se pueden sentir menos inhibidos y con menos control. Si el uso continúa, los usuarios pueden perder el sentido.

La aspiración de cantidades muy concentradas de las sustancias químicas en los disolventes o los aerosoles puede inducir un fallo cardíaco y la muerte a los pocos minutos de una sesión de uso prolongado. Este síndrome, conocido como "muerte súbita por inhalación", puede resultar de una sola sesión de uso de inhalantes por una persona joven que de otro modo es saludable. La muerte súbita por inhalación está particularmente asociada con el abuso del butano, del propano y los químicos en los aerosoles.

Las concentraciones altas de inhalantes también pueden causar la muerte por asfixia al desplazar el oxígeno de los pulmones y enseguida del sistema nervioso central de manera que se detiene la respiración. Cuando se inhala deliberadamente de una bolsa de papel o plástica o en un área cerrada, se aumenta

enormemente la probabilidad de asfixia. Aún cuando se emplean los aerosoles o productos volátiles para sus usos legítimos (por ejemplo, la pintura o la limpieza), se aconseja que se lo haga en un cuarto bien ventilado o en el exterior.

El abuso crónico de los disolventes puede causar daños severos de larga duración al cerebro, al hígado y a los riñones.

Algunos de los efectos dañinos e irreversibles que pueden resultar del abuso de disolventes específicos son:

- Pérdida de la audición: tolueno (aerosoles de pinturas, pegamentos, removedores de cera) y tricloroetileno (líquidos de lavado en seco y líquidos de corrección)
- Neuropatías periféricas o espasmos de las extremidades: hexano (pegamentos, gasolina) y óxido nitroso (crema batida en aerosol y cilindros de gas)
- Daño al sistema nervioso central o al cerebro: tolueno (pintura en aerosol, pegamentos y removedores de cera)
- Daño a la médula ósea: benceno (gasolina)

Entre los efectos graves pero posiblemente reversibles están:

- Daño al hígado y a los riñones: sustancias que contienen tolueno e hidrocarburos clorados (líquidos de corrección y de lavado en seco)
- Agotamiento del oxígeno en la sangre: nitritos alifáticos (conocidos en inglés con los nombres de "poppers", "bold" y "rush") y cloruro de metileno (removedores de barnices y diluyentes de pintura)

## ***Alcance del uso***

El uso inicial de inhalantes a menudo comienza a una edad temprana. Algunos jóvenes pueden usar los inhalantes como un sustituto del alcohol que es fácil de obtener. Las investigaciones sugieren que las personas que abusan de los inhalantes crónicamente, o por períodos prolongados, están entre los toxicómanos más difíciles de tratar. Muchos sufren de deterioro cognitivo y de otras disfunciones neurológicas y pueden padecer de diversos problemas psicológicos y sociales.

### ***Estudio de Observación del Futuro (MTF, por sus siglas en inglés)\****

De acuerdo con el Estudio de Observación del Futuro del 2005, la prevalencia del uso en la vida de inhalantes en ese año fue del 17.1 por ciento entre los estudiantes del 8º grado, del 13.1 por ciento entre los del 10º grado y del 11.4 por ciento entre los del 12º grado.

### ***La Red de Alerta sobre el Abuso de Drogas (DAWN, por sus siglas en inglés)\*\****

El informe interino de la DAWN para el año 2003 calcula que en el último semestre

de ese año hubo alrededor de 627.923 visitas a las salas de emergencias que fueron relacionadas a las drogas. De éstas, 1.681 se atribuyeron a los inhalantes.

### ***La Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y la Salud (NSDUH, por sus siglas en inglés) 2004\*\*\****

Entre los jóvenes de 12 a 17 años de edad, el 10.6 por ciento eran usuarios actuales de drogas ilícitas en el 2004 y de éstos, el 1.2 por ciento reportaron uso actual de inhalantes. Entre los adolescentes de 12 ó 13 años, el 1.2 por ciento informó uso actual de inhalantes y el 1.6 por ciento de los adolescentes de 14 ó 15 años reportaron uso actual.

En el grupo de americanos de 18 a 20 años, el uso en la vida de inhalantes disminuyó en el 2004. Aunque también se reportaron disminuciones para el uso en la vida entre los asiáticos de 18 a 25 años de edad, su uso de inhalantes en el mes anterior aumentó significativamente. El uso en el año anterior aumentó significativamente entre los jóvenes de 21 años en el 2004.

En el 2004, el número de usuarios nuevos de inhalantes fue de alrededor de 857.000.

## Referencias

\* Estos datos provienen del Estudio de Observación del Futuro del 2005. El Instituto de Investigación Social de la Universidad de Michigan realiza esta encuesta bajo los auspicios del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas, parte de los Institutos Nacionales de la Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. La encuesta ha seguido el uso de drogas ilícitas y actitudes relacionadas entre los estudiantes del 12º grado desde 1975, añadiendo a los estudiantes del 8º y del 10º grado al estudio en 1991. Se pueden encontrar los datos más recientes en línea yendo a la página [www.drugabuse.gov](http://www.drugabuse.gov).

\*\* Los últimos datos sobre las visitas a las salas de emergencia relacionadas al abuso de drogas vienen del informe DAWN, financiado por la Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental (SAMHSA, por sus siglas en inglés), del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Esta encuesta proporciona información sobre las visitas a las salas de emergencia que fueron inducidas o eran relacionadas al uso de alguna droga ilícita o el uso no médico de una droga legal. Los datos más recientes se pueden obtener llamando al 800-729-6686 o en línea en la página [www.samhsa.gov](http://www.samhsa.gov).

\*\*\* La NSDUH (anteriormente conocida como la Encuesta Nacional de Hogares sobre el Abuso de Drogas) es una encuesta anual de los americanos mayores de 12 años realizada por la Administración de Servicios sobre el Abuso de Sustancias y Salud Mental (SAMHSA). Se pueden encontrar copias de la última encuesta en la página electrónica [www.samhsa.gov](http://www.samhsa.gov) o llamando al Centro Nacional de Información sobre Alcohol y Drogas (NCADI, por sus siglas en inglés) al 800-729-6686.

**NIDA** NATIONAL INSTITUTE  
ON DRUG ABUSE  
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

*En Español*

**Departamento de Salud y Servicios Humanos de los  
Estados Unidos—Institutos Nacionales de la Salud**

Este material se puede usar o reproducir sin necesidad de pedir permiso al NIDA.

Se agradece citar la fuente.

# Características del electroencefalograma cuantitativo y trastornos cognitivos en pacientes alcohólicos

M.E. de Quesada-Martínez, G.F. Díaz-Pérez, A. Herrera-Ramos,  
M. Tamayo-Porras, R. Rubio-López

## CARACTERÍSTICAS DEL ELECTROENCEFALOGRAMA CUANTITATIVO Y TRASTORNOS COGNITIVOS EN PACIENTES ALCOHÓLICOS

**Resumen.** Objetivo. Se diseñó este trabajo para determinar la relación existente entre las características del análisis cuantitativo del electroencefalograma y los estimadores del estado cognitivo en pacientes alcohólicos en abstinencia. Sujetos y métodos. Se estudió a 49 pacientes con el diagnóstico de alcoholismo (DSM-IV) con 10 días de abstinencia así como la correlación existente entre las medidas de banda ancha del análisis cuantitativo del electroencefalograma (qEEG) y las características de los potenciales evocados cognitivos visual y auditivo (P300) y de los resultados de las pruebas de atención y de memoria. Resultados. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: el grupo 1, con un aumento global con predominio frontal de los poderes absolutos delta y theta, y el grupo 2, con disminución de los poderes absolutos delta y theta. La latencia de la onda P300 estuvo retardada en los pacientes, principalmente en el grupo 1, pero la ausencia regional de onda P300 fue más frecuente en el grupo 2. Las pruebas de atención y de memoria fueron anormales en los pacientes, principalmente en los del grupo 1. Conclusiones. Aparentemente, los resultados en ambos grupos reflejan diferentes etapas en la evolución del alcoholismo: el primero solamente con disfunción cortical de origen metabólico y el segundo posiblemente con atrofia cortical añadida; también pudieran representar dos tipos de respuesta biológica de sus sistemas nerviosos ante el mismo agente patógeno. Estos resultados sugieren la conveniencia de realizar estudios de seguimiento en este tipo de pacientes que utilicen qEEG, pruebas cognitivas y resonancia magnética cerebral. [REV NEUROL 2007; 44: 81-8]

**Palabras clave.** Alcoholismo. Atención. Electroencefalograma cuantitativo. Memoria de trabajo. Onda P300. Trastornos cognitivos.

## INTRODUCCIÓN

Los registros de la actividad eléctrica cerebral espontánea y evocada son una de las técnicas no invasivas más utilizadas para determinar la presencia de cambios funcionales cerebrales y para tratar de establecer mecanismos fisiopatológicos en diferentes entidades clínicas psiquiátricas. El análisis cuantitativo del electroencefalograma (qEEG) permite estudiar las características funcionales de la corteza cerebral del paciente, aun cuando no debe emplearse para clasificar clínicamente a éstos de acuerdo con Nuwer et al [1]. Sin embargo, la experiencia de muchos años de trabajo con esta técnica y con el EEG convencional en miles de pacientes psiquiátricos y neurológicos ha permitido que los médicos dedicados a la neurofisiología clínica podamos establecer criterios empíricos basados en nuestra experiencia y en la de los médicos que tratan a los pacientes. A la experiencia se agregan trabajos neurofisiológicos con enfoques neurométricos-taxonomicos [2,3] y nosológicos-semiológicos [4-16], aun cuando consideramos que la neurometría no es un sinónimo de qEEG. La publicación de Coutín-Churchman et al [17], que presentaba resultados del qEEG de pacientes psiquiátricos semejantes a los observados en nuestro laboratorio, nos animó a publicar los resultados obtenidos en pacientes con

alcoholismo (DSM-IV) [18] en estrecha colaboración con los médicos que los atienden.

El alcoholismo es una de las entidades clínicas más estudiadas y a la que se dedican muchos esfuerzos y recursos por la carga social y de salud pública que presenta en todos los países, independientemente de sus condiciones económicas.

El análisis de frecuencia del EEG en reposo y en diferentes condiciones cognitivas, el estudio de los potenciales evocados cognitivos (P300) y el estudio de las oscilaciones relacionadas a eventos constituyen medidas de eventos dinámicos con una buena resolución temporal y se han utilizado para el estudio de pacientes alcohólicos y sus familiares que están en riesgo de desarrollar esta enfermedad [19-23]. Según Porjesz et al [22], diferentes medidas electrofisiológicas son marcadores biológicos útiles para evaluar el riesgo de vulnerabilidad en diversos trastornos de los procesos inhibitorios cerebrales, también relacionados con la dependencia alcohólica.

Las alteraciones electrofisiológicas también se han correlacionado con la presencia de trastornos cognitivos y de atrofia cerebral en los alcohólicos [22-28].

El objetivo de este trabajo fue correlacionar las características del análisis cuantitativo del EEG de pacientes alcohólicos con diferentes variables neurocognitivas.

Aceptado tras revisión externa: 12.09.06.

Laboratorio de Fisiopatología Clínica. Cátedra de Fisiopatología. Escuela de Medicina J.M. Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dra. María Esther de Quesada Martínez. Cátedra de Fisiopatología. Edificio de Ciencias Básicas 2, 4.º piso. Esquina de San Lorenzo, San José. Caracas, Venezuela. E-mail: medequesda@yahoo.com

Estudio subvencionado por el proyecto S1-97000758 del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACYT).

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

## SUJETOS Y MÉTODOS

Se estudió una muestra de 49 sujetos alcohólicos (DSM-IV), masculinos, con un tiempo de consumo de  $17 \pm 2$  años y con un tiempo de abstinencia de  $10 \pm 3$  días. Ningún paciente tenía antecedentes de haber consumido otras drogas, de haber tenido convulsiones ni de padecer otra enfermedad. Se estudió a los pacientes clínicamente en el servicio cinco (sólo se hospitaliza a hombres) del Hospital Psiquiátrico de Caracas sin que los psiquiatras, neurólogos e internistas evaluadores conocieran los resultados de los estudios electrofisiológicos. Se comparó a los pacientes con una muestra de 37 suje-



tos sanos, pareados en edad con los pacientes. Ningún sujeto control o paciente era retrasado mental.

A todos los sujetos se les realizó el registro electroencefalográfico en un montaje monopolar utilizando como referencia ambas orejas cortocircuitadas en el panel de electrodos. La frecuencia de muestreo del EEG fue de 200 Hz (5 ms) con un pasabanda entre 0,5 y 30 Hz. Para la adquisición del EEG se colocaron electrodos de disco de oro con pasta conductora en cada una de las derivaciones del sistema internacional 10-20 [2] incluyendo la posición Oz, con una impedancia menor de 5 k $\Omega$ . Los movimientos oculares se registraron colocando un electrodo 1 cm por encima y otro 1 cm por debajo, laterales al canto externo del ojo izquierdo y del derecho, respectivamente, para poder excluir del análisis los segmentos del registro con movimientos oculares. El electrocardiograma se grabó durante todo el estudio. El paciente se mantuvo sentado en un sillón reclinable durante las pruebas.

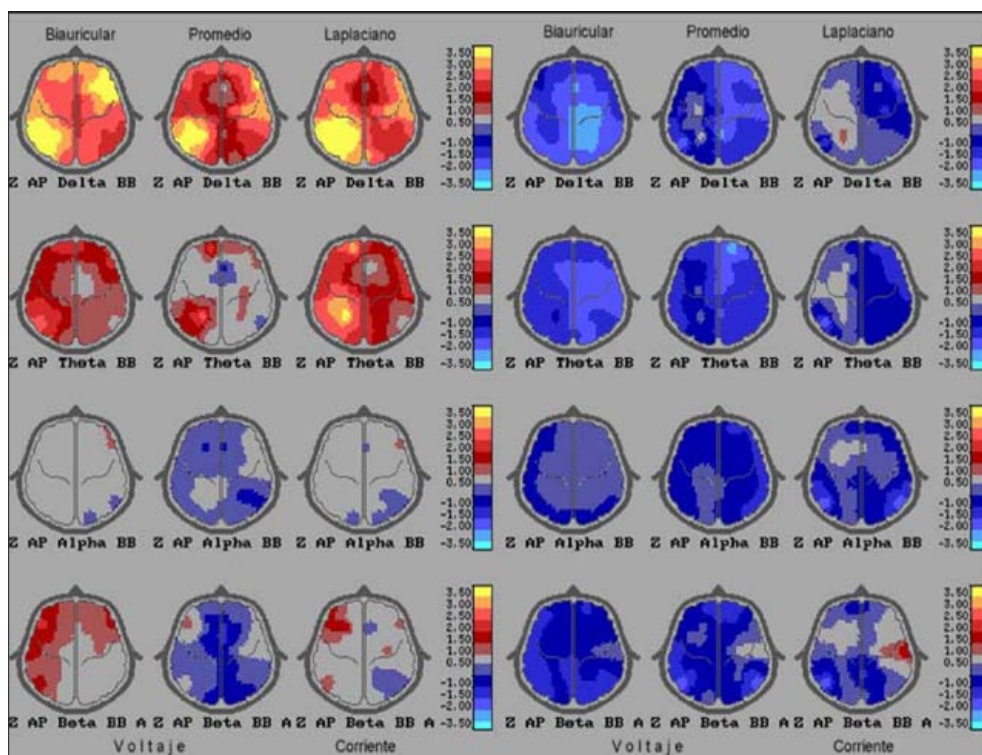
En los EEG se seleccionaron 24 ventanas de análisis de 2,56 s cada una, libres de eventos no estacionarios, para un tiempo de análisis de un minuto en el estado de ojos cerrados. A partir de estos segmentos se calculó la transformada rápida de Fourier para obtener los espectros de frecuencia por derivación y las medidas espectrales de banda ancha (MEBA) con referencia a las orejas cortocircuitadas, al promedio y al laplaciano.

Se consideró que una medida neurométrica estaba alterada si aumentaba o disminuía dos o más desviaciones estándares (DE) por encima o por debajo de la media de los sujetos sanos (con ajuste de la edad), en dos o más derivaciones vecinas (alteración focal), en las regiones anteriores o posteriores (alteración regional), o bien de tipo hemisférico o global, para las variables poder absoluto (PA) delta, theta, alfa y beta [17].

A todos los sujetos se les registraron potenciales evocados cognitivos, tipo P300, visual y auditivo, con la aplicación de un paradigma *odd ball* con 130 estímulos. El 25% de los estímulos fue infrecuente y distribuido aleatoriamente entre los estímulos frecuentes. Los estímulos visuales se presentaron en la pantalla de un monitor y consistían en una bicicleta (estímulo frecuente) y un caballo (infrecuente), cada uno con una duración de 500 ms. Cada vez que aparecía el estímulo infrecuente, el paciente debía apretar un botón del ratón para controlar el reconocimiento correcto del estímulo. Los estímulos auditivos consistieron en dos tonos con las frecuencias 500 Hz (frecuente) y 2.000 Hz (infrecuente), con una duración de 100 ms y una intensidad de 60 dB SPL. El tiempo interestímulo fue de 1.200 ms para los estímulos de ambas modalidades. En todos los sujetos se ensayó la ejecución de cada paradigma antes de hacer el registro.

En un análisis fuera de línea se desecharon los segmentos de EEG con artefactos de cualquier tipo y se promediaron ventanas de 800 ms más 100 ms previos a cada estímulo con el objeto de poder calcular la línea de base y su nivel DC. Los estímulos frecuentes e infrecuentes se promediaron por separado. En cada paciente se midieron la latencia y la amplitud desde la línea de base hasta el punto de máxima amplitud de la onda P300 en cada una de las derivaciones estudiadas donde se obtuvo este potencial evocado. Una variable importante que se tuvo en cuenta fue la aparición o no de respuesta evocada en cada electrodo y se contó el número de pacientes que no tenían esta respuesta en cada derivación.

En todos los sujetos se registraron los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral y los potenciales evocados visuales al patrón por hemisférico y de todo el campo visual para descartar la presencia de alteraciones de estas vías sensoriales. Todos estos estudios fueron normales.



**Figura 1.** Ejemplos del electroencefalograma cuantitativo de dos pacientes, uno de cada grupo. A la izquierda, un paciente del grupo 1 con aumento de los poderes absolutos delta y theta, y a la derecha, un paciente del grupo 2, con disminución de los poderes absolutos delta y theta.

### Pruebas de atención

Se aplicaron dos pruebas: el test de atención mantenida o continua [29] y el test de atención dividida o ejecutiva [30].

En la prueba de atención mantenida se presentaron letras aisladas en la pantalla y el paciente debía presionar una tecla cuando apareciera la letra ese. Se midieron el número de respuestas correctas e incorrectas, la ausencia de respuestas y el tiempo de reacción. En la segunda parte de la prueba se instruyó al paciente para que presionara la misma tecla con la letra ese sólo si ésta estaba precedida por la letra a. Se midieron los mismos parámetros. En cada caso se aplicaron 160 estímulos.

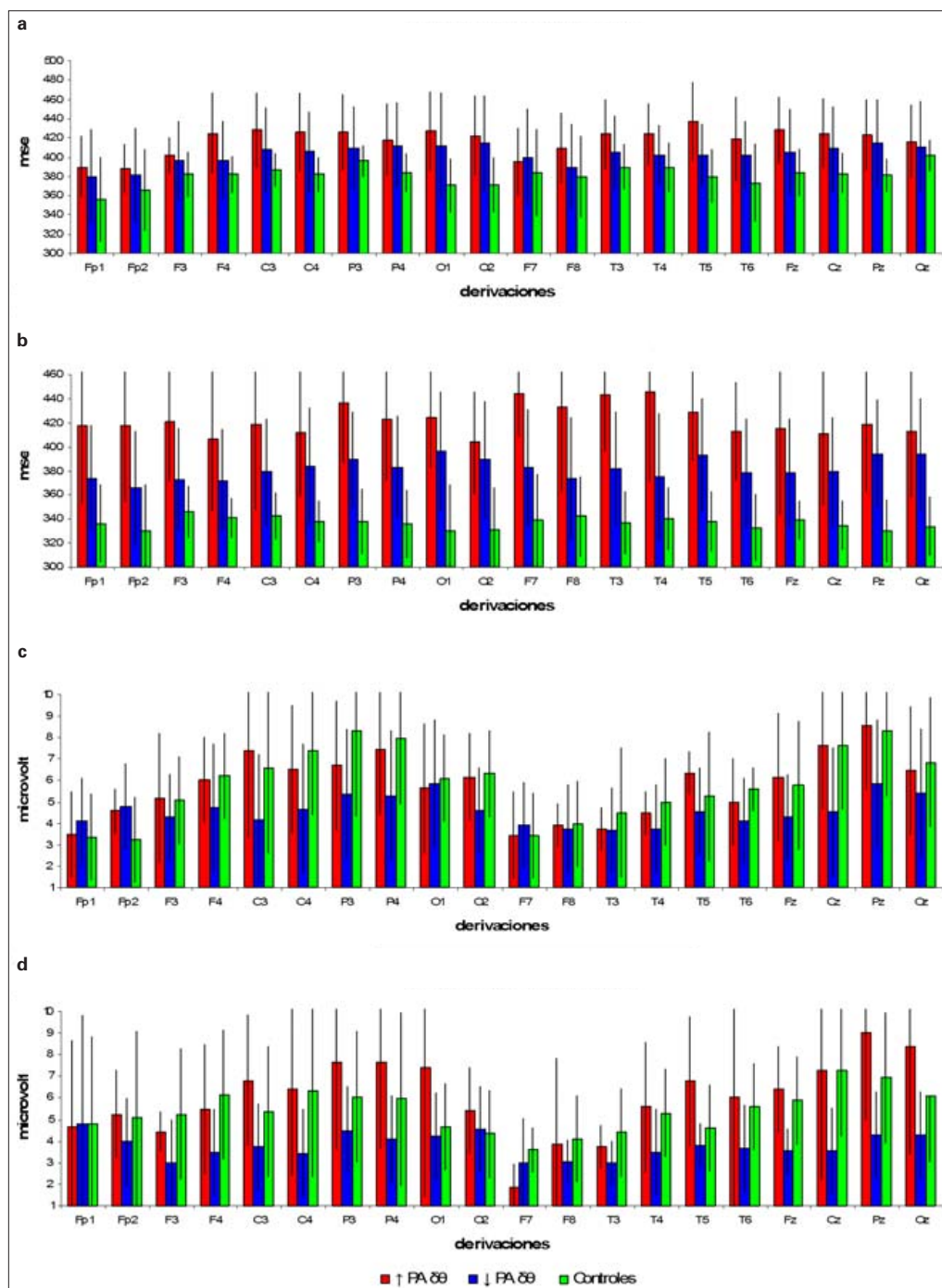
En el test de atención dividida se presentó en la pantalla un rectángulo que en el centro tenía cinco letras (estímulo primario). El paciente debía presionar una tecla determinada si una de estas letras era una vocal. En las esquinas del rectángulo se presentaron números (estímulo secundario) con 100 ms de diferencia y el paciente debía presionar otra tecla si uno de los números era par. Ambos estímulos se mantuvieron al mismo tiempo en la pantalla durante 2 s. Podían darse distintas combinaciones de respuestas. Se midió para ambos estímulos el tiempo de reacción, el número de respuestas correctas e incorrectas y la ausencia de respuestas.

### Pruebas de memoria

Se aplicó el test de exploración de la memoria reciente (test de Sternberg) [31], que consistió en presentar en el centro de la pantalla grupos de letras, una a una. Los grupos eran de tamaño variable y podían tener entre dos y seis letras. Posteriormente se presentaba una letra amarilla y el sujeto debía decidir si ésta estaba en el grupo anterior oprimiendo una determinada tecla o apretando otra tecla si no estaba. Cada letra se mantuvo 1 s en la pantalla con un intervalo entre los estímulos de 800 ms. Se presentó un total de 15 grupos de letras con un intervalo entre los grupos de ensayo de 1.500 ms.

En la prueba de exploración visual [32] se presenta al sujeto una letra en el centro de la pantalla y después un conjunto de letras (de dos a seis letras) dispuestas de forma vertical y el sujeto debe determinar si la letra presentada antes pertenece o no a este conjunto. La letra inicial y el conjunto de letras se mantuvieron un segundo en la pantalla, con un intervalo entre los interestímulos de un segundo y un intervalo entre ensayos de 1.500 ms. En la prueba se presentaron un total de 15 ensayos.





**Figura 2.** Latencias y amplitudes de la onda P300 visual y auditiva en las derivaciones del sistema internacional 10-20 en los dos grupos de pacientes alcohólicos y en los sujetos controles. a) Latencia P300 visual; b) Latencia P300 auditiva; c) Amplitud P300 visual; d) Amplitud P300 auditiva.

Además, se estudió a un grupo de sujetos funcionalmente sanos ( $n = 35$ , 17 hombres y 18 mujeres) pareados en edad con los pacientes de la muestra con una edad promedio de 47 años. Los sujetos controles no presentaron antecedentes de enfermedades sistémicas, neurológicas ni psiquiátricas; tampoco intervenciones neuroquirúrgicas, traumatismos craneoencefálicos o antecedentes de dependencia a drogas y alcohol y realizaron las mismas pruebas que los pacientes. Ningún paciente ni sujeto control tomaba medicamentos en el momento de realizarse el estudio. Todos los sujetos sanos presentaron un EEG digital normal. En todos los casos, controles y pacientes, se obtuvo el consentimiento escrito de éstos para someterse a las pruebas aplicadas.

En las pruebas de atención y de memoria se hicieron ensayos previos con pacientes y controles para verificar que comprendían lo que se les requería.

Para el estudio de los pacientes y de los sujetos controles se utilizó un electroencefalógrafo digital Neuronic, modelo Medic 4 Plus, que permite realizar todas las técnicas de estudio descritas.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizaron los sistemas estadísticos de Windows (STAT) y el SPSS (10.0). Se realizó la transformación logarítmica ( $\ln$ ) de todos los datos para garantizar su distribución normal. En el análisis de los patrones neurométricos se utilizaron los test de  $\chi^2$  y  $F$  de Fisher para la comparación entre los pacientes. En el análisis de las latencias y amplitudes de las ondas P300 visual y auditiva y del número de respuestas correctas, incorrectas y no respuestas en las pruebas neurocognitivas, se compararon las medias con la aplicación del test  $t$  de Student y el ajuste de Bonferroni para la significación estadística. La ausencia de respuesta en los potenciales evocados cognitivos se analizó aplicando los tests de  $\chi^2$  y  $F$  de Fisher. En todas las comparaciones se usó un valor de  $p \leq 0,05$  para el nivel de significación estadística.

## RESULTADOS

En el análisis cuantitativo de la actividad de base (qEEG) se encontró un incremento del PA de las bandas delta y theta por encima de los controles ( $DE > 2$ ) en un subgrupo de 18 pacientes (grupo 1), mientras que los restantes 31 pacientes (grupo 2) tuvieron disminución de los valores de dichos PA ( $DE > 2$ ) (Fig. 1). Ambas alteraciones fueron de tipo global y predominaron en las regiones anteriores de ambos hemisferios sin lateralización y se observaron en todas las MEBA de todas las referen-

cias usadas: orejas cortocircuitadas, promedio y laplaciano.

Las variaciones de los PA alfa y beta para cada grupo se presentan en la tabla I. Obsérvese que en los pacientes del grupo 1 lo más frecuente fue el aumento del PA beta (67%) y la reducción del PA alfa (56%), mientras que en el grupo 2 predominó la reducción del PA alfa (74%) y del PA beta (77%) (Tabla I).

En el análisis clínico se encontró que en los pacientes del grupo 1 predominaron la irritabilidad (76%) y la agresividad (64%), mientras que en los del grupo 2 predominaron los síntomas depresivos (83%; DSM-IV).

La latencia de la onda P300 tanto visual como auditiva estuvo prolongada en los pacientes, pero con diferencias entre tales subgrupos, según los re-

sultados del qEEG: los del grupo 1 (con aumento de los PA delta y theta) tuvieron el mayor alargamiento de latencias, lo cual fue significativo en todas las derivaciones en la P300 auditiva (Tabla II, Figs. 2a y 2b).

En la amplitud de la onda P300 (visual y auditiva) se observó que los pacientes del grupo 2 (disminución del PA delta y theta) presentaron la mayor reducción de la amplitud de la P300. Para el potencial visual, la disminución de la amplitud predominó en las derivaciones C3, P4, Cz y Pz, (Tabla II, Fig. 2c), mientras que para la P300 auditiva tal reducción de amplitud se presentó en las regiones centrales, parietales y temporales y en la línea media (Fig. 2d).

La ausencia regional de respuestas tipo P300 predominó en las derivaciones frontales y temporal izquierda para la modalidad visual. En la comparación entre subgrupos de pacientes las ausencias de respuestas predominaron en Fp2, F7, F8 y T3 en el grupo 2 con respecto al uno para dicha modalidad, sin diferencias significativas en las derivaciones restantes al comparar a los subgrupos de pacientes (Fig. 3a). En cambio, la ausencia de la P300 auditiva predominó en los pacientes del grupo 2 en la mayoría de las derivaciones, excepto en Fp1, F8 y T4, donde no hubo diferencias significativas entre los subgrupos (Fig. 3b).

En la prueba para evaluar la atención mantenida los pacientes tuvieron menos respuestas correctas en los dos niveles de complejidad. También los pacientes presentaron más respuestas incorrectas y ausencias de respuesta. Los pacientes del grupo 1 tuvieron más respuestas incorrectas (en el nivel de complejidad dos) que los pacientes del grupo 2 (Fig. 4a). Asimismo, los tiempos de reacción de los pacientes fueron más prolongados que los de los controles (Tabla III).

En el test de atención dividida se encontró que los pacientes tuvieron un número menor de respuestas correctas y más ausencias de respuestas que los sanos. La ausencia de respuestas para el estímulo distractor fue más elevada en los pacientes del grupo 1 (Fig. 4b). El tiempo de reacción al estímulo principal del grupo 1 fue más prolongado que los de los controles y los del grupo 2 (Tabla IV).

En el test de Sternberg y en la prueba de exploración visual (que también analiza la memoria a corto plazo) se observó que los pacientes presentaron menos respuestas correctas y más respuestas incorrectas que los controles. En ambos tests, la ausencia de respuesta fue mayor en los pacientes, sobre todo, para los del grupo 1 (Figs. 4c y 4d, respectivamente). Los tiempos de reacción de los pacientes fueron más prolongados que los de los controles (Tabla V) de forma más marcada en esa prueba que en el test de Sternberg.

## DISCUSIÓN

El incremento de la actividad theta (semejante al grupo 1) se ha comunicado en numerosos estudios [22,33-37] y aunque pudiera tomarse como un enlentecimiento de la actividad alfa que explicaría la disminución de la actividad en esa banda, es en los pacientes del grupo 2 donde se observa una reducción mayor de los AP alfa y beta, posiblemente por la disminución del número de generadores corticales en los sujetos del grupo 2, como señalaron Coutín-Churchman et al [17], quienes comunicaron atrofia cortical en sujetos con disminución del AP theta y delta.

**Tabla I.** Características de los poderes absolutos (PA) alfa y beta en los pacientes.

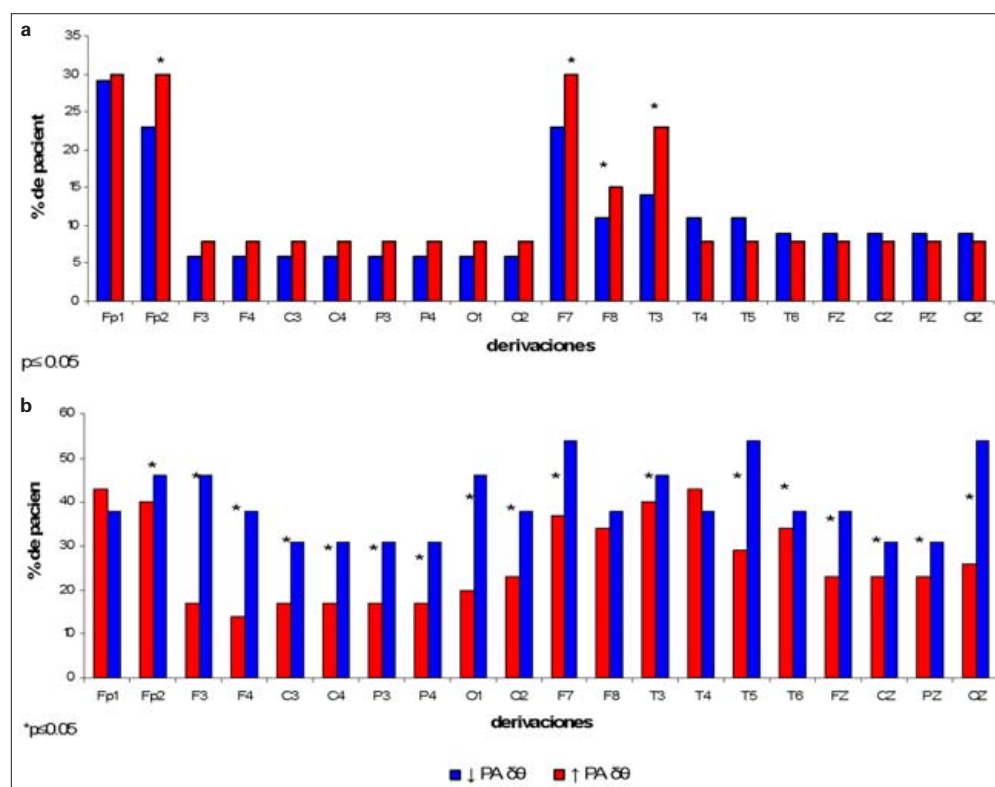
	↑ PA α	↓ PA α	PA α	↑ PA β	↓ PA β	PA β
	Normal			Normal		
↑ PA δθ	11%	56%	33%	67%	22%	11%
↓ PA δθ	0%	74%	26%	6%	77%	16%

**Tabla II.** Valores de probabilidad (*p*) en las comparaciones de las medias de latencias y amplitud entre pacientes y controles y entre los dos grupos de controles para todas las derivaciones.

	P300 visual			P300 auditiva		
	Latencia/amplitud			Latencia/amplitud		
Fp1	NS/NS	NS/NS	NS/NS	0,0007/NS	0,003/NS	0,05/NS
	Uno frente a los controles	Dos frente a los controles	Uno frente a dos	Uno frente a los controles	Dos frente a los controles	Uno frente a dos
Fp1	NS/NS	NS/NS	NS/NS	0,0007/NS	0,003/NS	0,05/NS
Fp2	NS/NS	NS/0,05	NS/NS	0,001/NS	0,02/0,05	0,03/NS
F3	0,03/NS	NS/NS	NS/NS	0,0001/NS	0,01/0,001	0,01/NS
F4	0,001/NS	NS/0,003	0,05/NS	0,0005/NS	0,005/0,0001	0,05/0,04
C3	0,001/NS	NS/0,002	NS/0,004	0,0003/NS	0,0008/0,002	0,05/0,002
C4	0,001/NS	0,05/0,0004	NS/0,05	0,0001/NS	0,0003/0,0001	NS/0,01
P3	0,0005/0,05	0,02/0,0004	NS/0,04	0,0001/NS	0,0001/0,005	0,007/0,006
P4	0,005/NS	0,02/0,001	NS/0,01	0,0001/NS	0,0003/0,002	0,02/0,02
O1	0,0001/NS	0,001/NS	NS/NS	0,0001/NS	0,0001/NS	NS/0,03
O2	0,0002/NS	0,0005/0,008	NS/NS	0,0001/NS	0,0001/NS	NS/NS
F7	NS/NS	NS/NS	NS/NS	0,0001/0,009	0,0007/NS	0,01/NS
F8	NS/NS	NS/NS	NS/NS	0,0005/NS	0,04/NS	0,01/NS
T3	NS/NS	NS/NS	NS/NS	0,0001/NS	0,001/0,004	0,008/NS
T4	0,004/NS	NS/0,01	0,04/NS	0,0001/NS	0,005/0,008	0,009/0,04
T5	0,0005/NS	0,05/NS	0,006/0,02	0,0001/NS	0,0001/NS	NS/0,006
T6	0,01/NS	0,02/0,004	NS/NS	0,0001/NS	0,0005/0,05	NS/NS
Fz	0,0009/NS	NS/0,01	NS/0,05	0,0004/NS	0,001/0,0001	NS/0,002
Cz	0,001/NS	0,05/0,0004	NS/0,002	0,0001/NS	0,001/0,0001	NS/0,005
Pz	0,002/NS	0,005/0,005	NS/0,0001	0,0001/NS	0,0001/0,004	NS/0,0003
Oz	0,04/NS	0,01/0,04	NS/0,04	0,01/NS	0,0001/NS	NS/0,004

NS: No significativo. En cursiva, *p* < 0,01.

En general, se observa que los pacientes presentan más alteraciones cognitivas que los sujetos sanos. Esto se ve claramente en el alargamiento de las latencias de las ondas P300, tanto las visuales como las auditivas, en todas las derivaciones en comparación con los controles. Las amplitudes de las ondas P300 están reducidas en los pacientes con disminución del PA delta y theta en comparación con dichos controles y también con los alcohólicos que tienen aumentado el PA de las bandas lentas.



**Figura 3.** Porcentaje de pacientes alcohólicos que presentaron ausencia de respuesta evocada en cada derivación del sistema internacional 10-20 con la aplicación del paradigma para la obtención de la onda P300 visual (a) y auditiva (b).

**Tabla III.** Tiempos de reacción de los pacientes y controles en las pruebas de atención: test de atención mantenida.

	Tiempo de reacción 1	Tiempo de reacción 2
Controles	381 ms	389 ms
Pacientes	429 ms <sup>a</sup>	478 ms <sup>a</sup>
Grupo 1	425 ms <sup>a</sup>	480 ms
Grupo 2	433 ms <sup>a</sup>	475 ms <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,01$ . Diferencia significativa entre pacientes y controles y cada grupo con los controles.

**Tabla IV.** Tiempos de reacción de los pacientes y controles en las pruebas de atención: test de atención dividida.

	Tiempo de reacción 1	Tiempo de reacción 2
Controles	1.107 ms	1.463 ms
Pacientes	1.573 ms <sup>a</sup>	1.664 ms <sup>a</sup>
Grupo 1	1.570 ms <sup>a</sup>	1.680 ms <sup>a</sup>
Grupo 2	1.574 ms <sup>a</sup>	1.648 ms <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,01$ . Diferencia significativa entre pacientes y controles y cada grupo con los controles.

Se ha postulado que cuanto menor sea la amplitud de la onda P300, menor es la eficiencia de los mecanismos de inhibición cortical [38,39], y mientras mayor sea la latencia, mayor será también el enlentecimiento de los procesos mentales que

intervienen en el procesamiento de la información cognitiva [40].

En este estudio se destaca el hecho de que en los pacientes que tienen incremento del PA de las bandas delta y theta hay mayores alteraciones de tipo cognitivo que en los que tienen disminución de estos PA en la mayoría de las pruebas aplicadas, lo cual hace pensar que el incremento de la actividad lenta es una condición que denota la existencia de trastornos corticales funcionales asociados a un desempeño cognitivo pobre. Los incrementos de la actividad theta pueden reflejar deficiencia en el procesamiento de información [41] y pueden constituir un índice electrofisiológico de desequilibrio entre los mecanismos de excitación e inhibición de la corteza [22]. El incremento de la actividad theta se ha comunicado en otros estudios en este tipo de pacientes

[36,37], al parecer sin relación alguna con el tiempo de abstinencia [36].

Sin embargo, los pacientes del grupo 2, con valores de PA theta y delta disminuidos, presentaron un número mayor de ausencias regionales de respuesta en el caso de la onda P300 auditiva. De Quesada-Martínez et al [42] comunicaron este tipo de trastorno en pacientes hipertensos no complicados, que también presentaron reducción de los PA de bandas lentas en un número elevado de casos. Si tenemos en cuenta lo descrito por Coutín-Churchman et al [17] y otros autores [43-45] acerca de que la disminución de las bandas theta y delta del qEEG que se observa en diferentes patologías se puede relacionar con la existencia de atrofia cortical, entonces la ausencia de respuestas para la P300 auditiva podría reflejar la existencia de hipofunción cortical secundaria a la atrofia. Este tipo de paciente es el que presentó una mayor reducción del PA alfa, lo cual se ha comunicado en diferentes investigaciones [22,33], lo que se hace más notable después de más de seis meses de abstinencia [22]. La actividad beta se asocia a los circuitos neuronales formados por neuronas piramidales (excitatorias) y por interneuronas inhibitorias -ácido  $\gamma$ -aminobutírico del tipo A ( $GABA_A$ )- [22] y la atrofia cortical puede producir la desaparición numérica de estas neuronas, lo que podría determinar una reducción del PA beta. La atrofia podría disminuir entonces el número de receptores para  $GABA_A$  de forma que en estos pacientes se verían afectados los mecanismos corticales inhibitorios, lo que produciría hiperexcitabilidad cortical en concordancia con lo planteado por Porjesz et al [22].

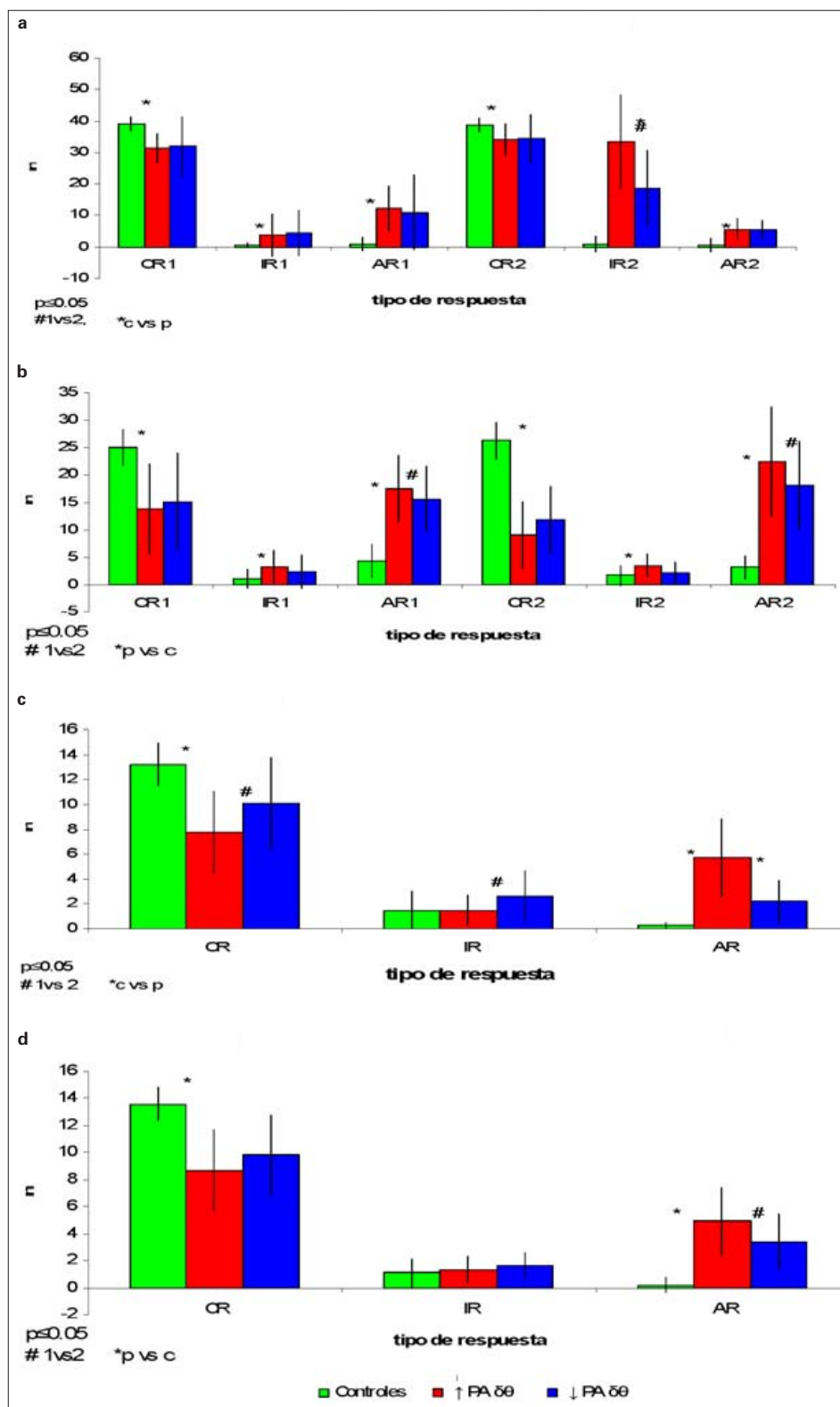
El predominio del aumento de las actividades delta y theta (grupo 1) y la reducción de estas frecuencias (grupo 2) en las re-

giones frontales sugieren la posible existencia de una disfunción frontal en los pacientes de ambos grupos, lo cual explicaría las alteraciones en las pruebas de atención y de memoria de trabajo. Las alteraciones funcionales y morfológicas frontales en los alcohólicos se han documentado en numerosos estudios [22, 46]. En nuestro caso, no sólo encontramos que los cambios en el qEEG predominan en las regiones frontales, sino que las ausencias regionales de respuesta son más notables en esas mismas áreas.

Ya se ha establecido la importancia de la corteza prefrontal en las distintas etapas del test de Sternberg [31] según varios estudios que utilizaron la resonancia magnética funcional (RMf) [47, 48]. También se ha determinado que las neuronas del surco frontal superior se activan fásicamente cuando se comienzan a presentar los estímulos visuales y que, posteriormente, se activan de forma tónica durante el período en el que se analiza la respuesta, sin que esto tenga relación con el desarrollo de potenciales promotores [49].

Muchos estudios con RMf en humanos relacionados con la memoria de trabajo (MT) han centrado su atención en las áreas de la corteza dorsolateral frontal, en particular en el área 46 de Brodmann, porque el área de procesamiento principal de la MT en monos se encuentra aproximadamente en esta región [50]. Tal área se activa en tareas que exploran la memoria de trabajo y que involucran diferentes tipos de información, tanto verbal como visual [50]. Sin embargo, estudios detallados y minuciosos en humanos que exploran diferentes áreas de la corteza frontal señalan que no es el área 46 de Brodmann la que está involucrada en la coordinación de la MT, sino la corteza del surco frontal superior de ambos hemisferios [50] y que la actividad de otras áreas de la corteza frontal es sólo de carácter más transitorio, principalmente en la región del surco precentral, que está justo por detrás del surco frontal superior. En el caso particular de la MT relacionada con el reconocimiento de caras, la región más activada es la corteza frontal de la

parte medial e inferior de la corteza frontal dorsolateral del hemisferio izquierdo [50], pero esta lateralización no se ha descrito en otros tipos de paradigmas cognitivos.



**Figura 4.** Resultados de la ejecución de las pruebas para evaluar la atención y la memoria. Tipos de respuestas: CR: respuestas correctas; IR: respuestas incorrectas; AR: ausencia de respuestas. a) Atención mantenida o continua; b) Atención dividida o ejecutiva; c) Test de Sternberg; d) Exploración visual.



**Tabla V.** Tiempos de reacción de los pacientes y de los controles en las pruebas que evalúan la memoria de trabajo.

	Test de Sternberg	Exploración visual
Controles	690 ms	692 ms
Pacientes	755 ms <sup>a</sup>	880 ms <sup>a</sup>
Grupo 1	729 ms <sup>a</sup>	926 ms
Grupo 2	792 ms <sup>a</sup>	812 ms <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p \leq 0,01$ . Diferencia significativa entre pacientes y controles y cada grupo con los controles.

En estudios donde se explora la MT al tiempo que se hace tomografía por emisión de positrones se encontró una participación marcada de la corteza del surco frontal superior de ambos hemisferios, de la corteza prefrontal ventrolateral y del *precuneus* [51].

El área cortical frontal para el control de los movimientos oculares está interconectada con las llamadas 'neuronas de atención' del lóbulo parietal, del colículo superior y de la corteza dorsal prefrontal y se relaciona con la preparación de los movimientos saccádicos de los ojos, pero también presenta formas diferentes de activación si el estímulo aplicado es el principal o es un estímulo distractor [52]. La porción prefrontal de ese sistema es más activo en la atención mantenida que en los cambios rápidos de la atención [52]. La corteza dorsal prefrontal derecha tiene funciones adicionales, pues se piensa [53] que sirve como una red de vigilancia y de atención de tipo preparatorio debido a que recibe una entrada masiva de proyecciones noradrenérgicas desde el *locus coeruleus*. Este sistema de vigilancia se activa

claramente (según la RMf) cuando el sujeto se encuentra con un nivel alto de focalización de la atención [54]. Se ha planteado que este nivel de atención elevado sobre estímulos externos con la utilización de la MT también involucra activamente a la corteza dorsal prefrontal izquierda [55].

Por tanto, los alcohólicos de nuestro estudio que presentan elementos de disfunción cortical predominantemente frontal tienen las alteraciones de la MT, de la atención y de la cognición que son de esperar y que ya se han comunicado en este tipo de pacientes. Consideramos que la correlación entre las características del qEEG y del procesamiento cognitivo deben tenerse en cuenta desde el punto de vista pronóstico de estos pacientes, dado que, al parecer, los signos electrofisiológicos descritos para el grupo 2 orientan hacia la existencia de posibles cambios tróficos cerebrales, lo que significaría un pronóstico peor para la evolución de su disfunción cerebral que los del grupo 1. Por esto, es necesario el estudio de la estructura cerebral de tales pacientes de forma sistemática.

La correlación entre las alteraciones del qEEG y los trastornos de la cognición nos lleva a sugerir que las alteraciones diferenciales en ambos grupos no representan sino diferentes etapas en la evolución de la afección con distintos pronósticos, pues los pacientes del grupo 2 podrían tener cierto grado de atrofia cortical mientras que los del grupo 1 sólo tendrían una disfunción cortical de origen metabólico ligada al abuso del alcohol. Estas dos posibilidades podrían representar dos formas diferentes de respuesta biológica del sistema nervioso ante la misma sustancia tóxica. En cualquier caso, se hace necesario realizar estudios longitudinales en tales pacientes que incluyan tanto exámenes electrofisiológicos cognitivos como de tipo estructural mediante la resonancia magnética cerebral.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Nuwer MR, Lehman D, Da Silva FL, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; Suppl 52: 15-20.
2. John ER, Karmel BZ, Corning WC, Easton P, Brown D, Ahn H, et al. Neurometrics: the use of numerical taxonomy to evaluate brain function. *Science* 1988; 196: 1393-410.
3. John ER, Prichep LS. Principles of neurometric analysis of EEG and evoked potentials. In Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 989-1003.
4. Jonkman EJ, Poortvliet DCJ, Veering MM, De Werd AW, John ER. The use of neurometrics in the study of patients with cerebral ischemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 333-41.
5. Alper KR, Prichep LS, Kowalik S, Rosenthal MS, John ER. Persistent qEEG abnormalities in crack cocaine users at 6 months of drug abstinence. *Neuropsychopharmacology* 1998; 40: 218-22.
6. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 11: 190-208.
7. John ER, Prichep LS, Ahn H, Friedman J, Kaye H. Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. *Prog Neurobiol* 1983; 21: 239-90.
8. John ER, Prichep LS, Ahn H, Kaye H, Brown D, Easton P, et al. Neurometric evaluation of brain function in normal and learning disabled children. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1989.
9. John ER, Prichep LS, Alper KR, Mas FG, Cancro R, Easton P, et al. Quantitative electrophysiological characteristics and subtyping of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 801-26.
10. John ER, Prichep LS, Friedman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988; 239: 162-9.
11. John ER, Prichep LS, Friedman J, Essig-Peppard T. Neurometric classification of patients with different psychiatric disorders. In Samsom-Dolfuss D, Gotman J, Guieu JD, Etevenon J, eds. *Statistics and topography in quantitative EEG*. Paris: Elsevier; 1988. p. 88-95.
12. John ER, Prichep M, John ER, Almas M, De Caria CM, Levine LS, et al. Approach to biological nosology. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 64.
13. John ER. The role of quantitative EEG topographic mapping or 'neurometrics' in the diagnosis of psychiatric and neurological disorders: the pros. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73: 2-4.
14. Prichep LS, Alper KR, Kowalik S, Merkin H, Tom M, John ER, et al. Quantitative electroencephalographic characteristics of crack cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 986-93.
15. Prichep LS, John ER. Quantitative EEG (qEEG) and psychiatric classification. *Psychiatry Res Neuroimag* 1997; 68: 162-3.
16. Prichep LS, Mas FG, Hollander E, Liebowitz M, John ER, Almas M, et al. Quantitative electroencephalographic (qEEG) subtyping of obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993; 50: 25-32.
17. Coutín-Churchman P, Añez Y, Uzcátegui M, Álvarez L, Vergara F, Méndez L, et al. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatric revisited: drawing signs out of number in a clinical setting. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2294-306.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV. Washington DC: APA; 1994.
19. Bauer LO. CNS recovery from cocaine, cocaine and alcohol, or opioid dependence: a P300 study. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1508-15.
20. De Bruin EA, Bici S, Stam CJ, Böcker LBE, Kenemans JL, Verbaten MN. Abnormal EEG synchronisation in heavily drinking students. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2048-55.
21. George MRM, Potts G, Kothman D, Martin L, Mukundan CR. Frontal deficits in alcoholism: an ERP study. *Brain Cogn* 2004; 54: 245-7.
22. Porjesz B, Rangaswamy M, Kamarajan C, Jones KA, Padmanabhapillai A, Begleiter H. The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. Invited review. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 993-1018.
23. Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, Rangaswamy M, et al. Spatial-anatomical mapping of NoGo-P3 in the offspring of alcoholics: evidence of cognitive and neural disinhibition as a risk for alcoholism. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1049-61.
24. De la Monte SM. Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol* 1988; 45: 990-2.



25. Harper CG, Kril JJ, Daly J. Does a moderate alcohol intake damage the brain? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 909-13.
26. Harper CG, Kril JJ, Holloway RL. Brain shrinkage in chronic alcoholics: a pathological study. *Br Med J* 1985; 290: 501-4.
27. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 78: 983-98.
28. Mochizuki H, Masaki T, Matsushita S, Ugawa Y, Kamakura K, Arai H, et al. Cognitive impairment and diffuse white matter atrophy in alcoholics. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 223-8.
29. Rosvold H, Mirsky A, Sarason I, Bransome E, Beck L. A continuous performance test of brain damage age. *J Clin Psychol* 1956; 20: 343-50.
30. Norman DA, Bobrow DG. On data-limited and resource limited processes. *Cognit Psychol* 1975; 7: 44-67.
31. Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* 1966; 153: 652-4.
32. Neisser U. Decision time without RT: experiments in visual scanning. *Am J Psychol* 1963; 76: 376-85.
33. Propping P, Kruger J, Mark N. Genetic disposition to alcoholism. An EEG study in alcoholics and their relatives. *Hum Genet* 1981; 59: 51-9.
34. Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt RA, Jones B. EEG alpha activity increases during transient episodes of ethanol-induced euphoria. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 889-95.
35. Ehlers CL, Wall TL, Schuckit MA. EEG spectral characteristics following ethanol administration in young men. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73: 179-87.
36. Pollock VE, Earleywine M, Gabrielli WF. Topographic quantitative EEG amplitude in recovered alcoholics. *J Psychiatr Res* 1992; 45: 25-32.
37. Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Choi K, Jones KA, Wang K, et al. Theta power in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 607-15.
38. Desmedt JE. P300 in serial tasks: an essential post-decision closure mechanism. In Kornhuber HH, Deecke L, eds. *Motivation, motor and sensory processes of theta brain*. Amsterdam: Elsevier; 1980. p. 682-6.
39. Birbaumer N, Elbert T, Canavan A, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990; 70: 1-41.
40. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 3-19.
41. Klimesch W, Doppelmayr M, Wimmer H, Schwaiger J, Rohm D, Gruber W, et al. Theta band power changes in normal and dyslexic children. *J Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1174-85.
42. De Quesada-Martínez ME, Blanco-García M, Díaz-De Quesada L. Potenciales evocados cognitivos en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol* 2005; 40: 523-31.
43. De Quesada-Martínez ME, Blanco-García M, Díaz-De Quesada L. Alteraciones funcionales cerebrales tempranas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol* 2005; 40: 199-209.
44. Lai TJ, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 971-5.
45. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085-98.
46. Moselby HF, Georgiu G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literatura. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 357-68.
47. Raghavachari S, Kahana MJ, Hirsuto DS, Caplan JB, Kirschen MP, Madsen J, et al. Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci* 2001; 21: 3175-83.
48. Rypman B, S'Esposito M. The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *PNAS Online* 1999; 96: 6558-63.
49. Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *PNAS Online* 1996; 93: 13473-80.
50. Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Haxby JV. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 2001; 279: 1347.
51. Cornette L, Dupont P, Salmon E. The neural substrate of orientation working memory. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 813-28.
52. Chelazzi L, Corbetta M. Cortical mechanism of visuospatial attention in the primate brain. In Gazzaniga M, ed. *New cognitive neurosciences*. 2 ed. Cambridge: MIT Press; 2000. p. 667-86.
53. Posner MI, Rothbart MK. Attentional mechanism and conscious experience. In Milner AD, Rugg MD, eds. *Neuropsychology of consciousness*. London: Academic Press; 1992. p. 256-80.
54. Faw B. Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: a tutorial review. *Conscious Cogn* 2003; 12: 83-139.
55. Martinkauppi S, Rämä P, Aronen HJ, Korvenoja A, Carlson S. Working memory of auditory localization. *Cereb Cortex* 2000; 10: 889-98.

#### QUANTITATIVE ELECTROENCEPHALOGRAPHY FEATURES AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN ALCOHOLIC PATIENTS

**Summary.** Aim. To determine the exact relation between the characteristics of quantitative electroencephalogram analyses and the estimators of the cognitive status in alcoholic patients undergoing withdrawal. Subjects and methods. The study examined 49 patients diagnosed with alcoholism (DSM-IV) after 10 days of withdrawal, as well as the correlation between the bandwidth measures from the quantitative electroencephalogram (qEEG) analysis and the characteristics of the visual and auditory cognitive evoked potentials (P300) and from the findings of the attention and memory tests. Results. The patients were divided into two groups: group one, which displayed an overall increase in the delta and theta absolute powers with frontal predominance, and group two, with reduced delta and theta absolute powers. Latency of the P300 wave was delayed in patients, particularly in those in group one, but regional absence of the P300 wave was more frequent in group two. Results of attention and memory tests were abnormal in patients, especially those in group one. Conclusions. The findings in the two groups appear to reflect different stages in the progression of alcoholism: the first only involved cortical dysfunction due to metabolic causes and the second possibly had added cortical atrophy. They might also represent two types of biological response by their nervous systems to the same pathogenic agent. These findings suggest that it is advisable to conduct follow-up studies involving qEEG, cognitive tests and magnetic resonance imaging of the brain in this kind of patient. [REV NEUROL 2007; 44: 81-8]

**Key words.** Alcoholism. Attention. Cognitive impairment. Event related P300 potentials. qEEG. Working memory.

# Factores de comportamiento y déficit sensoriales identificatorios como predictores de la demencia tipo Alzheimer

L.M. Sánchez-de Machado <sup>a</sup>, M.C. Rubano-Martínez <sup>b</sup>, J.D. García-Caamiña <sup>c</sup>,  
C.R. Cantero-Arias <sup>d</sup>, L.M. Gárate-Delgado <sup>e</sup>, B.R. Florentín-Ocampo <sup>f</sup>

## FACTORES DE COMPORTAMIENTO Y DÉFICIT SENSORIALES IDENTIFICATORIOS COMO PREDICTORES DE LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

**Resumen.** Introducción. Se sabe que diversos comportamientos se hallan asociados a la demencia tipo Alzheimer, pero no se ha explorado su poder predictor. Objetivo. Determinar si en adultos mayores de 60 años inicialmente con afectaciones cognitivas o ejecutivas sin demencia, cinco factores de comportamiento (introversión psicosocial, déficit de afrontamiento de pérdidas personales, apatía, desmotivación y bloqueo perceptivo) pueden predecir dicha demencia. Sujetos y métodos. 197 personas con déficit cognitivo leve sin demencia (edad media: 72,6 años) e igual número con envejecimiento normal (edad media: 73 años), igualadas en edad, género, escolaridad e ingresos, se seleccionaron de una base de datos iniciada en 1994 para estudios epidemiológicos multifactoriales. Se utilizó un protocolo aplicado bien directamente o a través de familiares cuidadores, y diseñado especialmente bajo la teoría hipotética del Alzheimer como la culminación de un proceso progresivo de aislamiento social. Resultados. La introversión, el déficit de afrontamiento de las pérdidas personales, la apatía y la desmotivación se muestran frecuentes y los dos últimos progresivos pero no siempre simultáneos o encadenados, aunque con la posibilidad de reversión o de tomar un camino diferente al Alzheimer. El bloqueo perceptivo (déficit de al menos tres componentes identificatorios de los sentidos) aparece como la instancia irreversible del proceso, con cerca del 100% de detección previa a los casos diagnosticados como Alzheimer. Conclusiones. El bloqueo sensorial, pese a ser fluctuante y variable individualmente, es el indicador más objetivo, no invasivo, sencillo y firme como diana y predictor del curso hacia esta demencia. Se conjetura que el déficit sensorial identificatorio puede causar la desintegración de las redes neuronales por déficit de reforzamiento y conducir a las alteraciones de las funciones cerebrales típicas del Alzheimer. [REV NEUROL 2007; 44: 198-202]

**Palabras clave.** Afrontamiento. Alzheimer. Bloqueo perceptivo. Comportamiento. Déficit sensorial. Introversión. Motivación. Predictores.

## INTRODUCCIÓN

Al parecer, los instrumentos de cribado más frecuentemente usados para la detección de afectaciones cognitivas y ejecutivas tienen un valor predictivo positivo relativamente bajo cuando se aplican a la población adulta mayor, en comparación con los resultados en poblaciones clínicas [1]. Por ello, el uso de diversas pruebas de cribado en poblaciones de adultos mayores puede producir diagnósticos de falsos positivos de demencia de diversos tipos. Esto plantea la cuestión ética de si es correcto que los adultos mayores y sus familiares se enfrenten a una sospecha de demencia, que a su vez puede ser la causa de numerosos problemas económicos y sociales. La detección de ciertos signos característicos de demencia temprana, claramente diferenciable de la depresión o del deterioro cognitivo leve del envejecimiento normal, y el hecho de poder controlar así su progresión pueden permitir a los médicos geriatras y neurólogos tomar las decisiones apropiadas en el momento correcto. Es crítico pa-

ra los clínicos aprender a diagnosticar mejor a las personas en las etapas tempranas del proceso e identificar a los individuos en riesgo. Además de aumentar el potencial de intervención en el proceso, la identificación de casos de Alzheimer en la etapa más temprana posible acarrearía otros beneficios: aunque sólo una minoría de casos de demencia se debe a causas reversibles o tratables [2], el diagnóstico temprano podría colocar otros casos en situación de tratables.

Wind et al [3] desarrollaron una prueba para ayudar a los médicos de familia a detectar signos de demencia. Hopman-Rock et al [4] desarrollaron y validaron una breve lista de observación de posibles signos tempranos de demencia (OLD) para su uso en la práctica clínica general, y concluyeron de que el OLD es un método válido y seguro para detectar signos tempranos de demencia en la práctica general y que puede indicar cuándo puede ser útil emplear los instrumentos de prospección disponibles.

Debido a la incertidumbre de los biomarcadores específicos para Alzheimer, el diagnóstico debería basarse en indicadores biológicos o de comportamiento, que por otra parte se superponen con los que se observan en el envejecimiento normal. Por lo tanto, la detección temprana es extremadamente dificultosa y posterga el diagnóstico y la intervención prematura. Los primeros signos se detectan por lo general tempranamente por los cuidadores dos años antes de que sean confirmados por un especialista [5-7], pero en esta fase las disfunciones son leves y fluctuantes. Además, el contacto médico inicial es a menudo con el médico de familia, que normalmente no tiene ni el tiempo ni el entrenamiento necesario para un diagnóstico preciso. En Montpellier, en el sur de Francia, se llevó a cabo un estudio prospectivo similar a éste de dos años de duración, basado en la práctica médica general y sobre el deterioro subclínico cognitivo, con diag-

Aceptado tras revisión externa: 26.10.06.

<sup>a</sup> Facultad de Ciencia y Tecnología. Concepción del Uruguay. <sup>b</sup> Facultad de Ciencias de la Educación. Paraná. <sup>c</sup> Facultad de Bioingeniería. Oro Verde. <sup>d</sup> Centro Regional de Rehabilitación. Villaguay. <sup>e</sup> Servicios Médicos. Sindicato de la Construcción. Paraná. <sup>f</sup> Hospital Marie Curie. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Prof. L.M. Sánchez. Facultad de Ciencia y Tecnología. 25 de Mayo, 353. 3260 Concepción del Uruguay, Argentina. E-mail: stopalz@gmail.com

Agradecimientos. A la Dra. Teresa Lin Lou, de CEDIVA, Montevideo, Uruguay, por su inestimable ayuda.

Este estudio contó con el apoyo económico y logístico de la red de familias de Alzheimer, que se vincularon con nuestro centro de investigación, y con la ayuda financiera de la Universidad Autónoma de Entre Ríos.

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

nósticos provistos por neurólogos especializados en disfunciones neurodegenerativas en la senectud [8]. Dicho estudio ha utilizado una batería de pruebas neuropsicológicas basadas en la teoría general del proceso de información en los adultos mayores y no en funciones que se saben deterioradas en el Alzheimer [9].

Artero et al [10] han replicado los hallazgos dentro de la cohorte de Montpellier a fin de derivar un paquete mínimo de pruebas para la estimación de probabilidad de casos en la población general y de explorar otros posibles modelos basados en el rango más amplio de las pruebas cognitivas usadas en el estudio de Montpellier. El estudio confirma la utilidad de la aproximación estadística utilizada previamente [11], ratifica el hallazgo de que un número pequeño de pruebas neuropsicológicas puede ser altamente predictivo de un diagnóstico de Alzheimer dos años después y también la validación cruzada de un modelado por regresión logística para la identificación de un set mínimo de pruebas neuropsicológicas que predicen la conversión de la disfunción cognitiva preclínica hacia la demencia, y han demostrado resultados comparables en la población general. No obstante, como estas pruebas ni son cortas ni están disponibles por el médico de familia, están sujetas al estado emocional del sujeto en el momento de las pruebas. Además, las evaluaciones de las funciones cognitivas requieren no sólo la certeza de la función sensorial normal, sino también, por razones elementales de ética, conciencia y predisposición a colaborar en el estudio, lo que no puede asegurarse siempre de forma fehaciente. La finalidad del presente estudio es evaluar predictores objetivos de comportamiento, no invasivos ni física ni psicológicamente, que pueden registrarse con independencia de los sujetos y cuya evaluación no requiere ninguna de las dos anteriores condiciones para evitar el problema central de las pruebas neuropsicológicas y sus variables resultados, y nos hemos orientado hacia los de comportamiento, incluyendo los déficit sensoriales identificatorios, por los conocimientos aquilatados durante larga tiempo sobre su presencia en casos de Alzheimer.

## SUJETOS Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado a partir de la base de datos universitaria (Cátedra de Metodología de la Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina) creada a partir de 1994 para estudios epidemiológicos multifactoriales con adultos mayores residentes en la amplia región de la cuenca media del Río Uruguay (Uruguay, Argentina y Brasil). De ésta se seleccionaron 197 participantes (68% de mujeres con una edad media de 72,6 años) con una historia clínica previa de menoscabo cognitivo leve, después de ser rigurosamente cribados para asegurar que no cumplieran criterios de demencia, en diferentes tandas desde 1994, la última de la cual concluyó en el año actual. Se incorporaron al estudio adultos mayores activos socialmente (miembros de grupos sociales de recreación, de derechos del colectivo respectivo y similares) con envejecimiento normal, igualados con los anteriores en edad, género, escolaridad e ingreso del grupo familiar. Ambos grupos se siguieron durante seis años en tres etapas de dos años. Desde el comienzo se recurrió a un protocolo especialmente diseñado para aplicarse directamente a las personas o mediante la participación de cuidadores familiares. El protocolo se diseñó bajo la lógica de la teoría hipotética de que la demencia de tipo Alzheimer es la culminación de un proceso de aislamiento social y personal, que orienta nuestras investigaciones desde su primera presentación en 1995 [12] y evalúa cinco cuestiones centrales: comportamiento social introvertido, déficit de afrontamiento de pérdidas personales, desmotivación, apatía y bloqueo perceptivo, concepto que en parte se corresponde con el de inhibición en los estudios sobre modulación atencional y que engloba el déficit de las componentes identificatorias de al menos tres de los sentidos. La introversión social se define como las relaciones restringidas al hogar o con pocos familiares, y también en las relaciones laborales o perte-

necer a círculos restringidos (sean deportivos, recreativos o sociales), y escasa o nula exploración social. El déficit de afrontamiento es la incapacidad de generar una alternativa positiva frente a una pérdida personal. La apatía se define aquí como la ausencia de reacción frente a diversos estímulos suaves o normales, y desmotivación, como la ausencia de iniciativa para obtener un objetivo personal por un camino dado, en ambos estados con respuestas afectivas limitadas frente a situaciones positivas o negativas. Por último, el bloqueo perceptivo se establece, como hemos dicho, cuando tiene lugar la falta de respuesta a estímulos externos de identificación en al menos tres de los seis sentidos. Para ello se ha recurrido a la observación directa de respuestas identificatorias para cada uno de los sentidos y respuestas reactivas con estímulos superiores a lo normal en base a las pruebas ya conocidas de evaluación de las respuestas identificatorias visuales, auditivas, táctiles, gustativas, olfativas y del equilibrio, de acuerdo a lo publicado en la bibliografía [13-20]. Los estímulos identificatorios sensoriales siempre se refirieron a aquello que el sujeto conocía y había experimentado, excepto para la evaluación del equilibrio. Al final de cada período, los sujetos se examinaron para acordar un diagnóstico clínico y basado en el *Mini Mental State Examination* (MMSE) [21] para demencia y criterios NINCDS/ADRDA para Alzheimer, aplicados por un geriatra y un neuropsicólogo especializado en demencia en el adulto mayor. La irreversibilidad se considera como tal cuando el diagnóstico se repite al final de al menos dos etapas consecutivas.

El protocolo utilizado se presenta en la tabla I.

Se llevó a cabo un análisis estadístico inferencial y de modelado por regresión con el programa SPSS para Windows, versión 10.0. Antes de introducir en el modelo el grupo de cinco variables, se examinó la multicolinealidad. De esta manera, se agruparon la introversión social y el déficit de afrontamiento, por un lado, y la apatía y la desmotivación, por otro.

## RESULTADOS

En la tabla II se presentan los perfiles demográficos de ambos grupos de participantes.

El análisis multivariado de varianza (MANOVA) ha revelado un efecto  $\lambda$  (Wilks) de 0,79 con  $F$  de 12,01 y  $p < 0,001$ . Con respecto a las variables consideradas, los grupos diferían sólo en el funcionamiento cognitivo global (MMSE [21]).

Al final de las primera, segunda y tercera etapas, el número relativo de adultos mayores de ambos grupos con diagnóstico de haber entrado en el proceso Alzheimer (PA) y con evaluación positiva de la variable predictor considerada se expone en la tabla III.

A fin de evaluar el poder de las variables de comportamiento para predecir la tendencia a seguir el proceso Alzheimer, se llevó a cabo un análisis por regresión logística con las categorías de diagnóstico (o sea PA frente a no demencia) como la variable resultante, como es usual. En este análisis, la edad, el género, la escolaridad, el ingreso del grupo familiar y la puntuación en el MMSE se controlaron por comparación en el modelo. La importancia relativa de la introversión social, el déficit de afrontamiento, la apatía, la de motivación y el bloqueo perceptivo se evaluaron por procedimientos de regresión logística.

A fin de facilitar la comparación de la importancia relativa de las variables de comportamiento en la predicción del PA incidente, las puntuaciones se transformaron en puntuaciones  $z$  para mantener la misma métrica entre las variables. La tabla IV muestra los resultados de la regresión logística en la predicción del estatus de demencia al final de cada etapa de seguimiento. El coeficiente de regresión indica que los individuos que tienen altos valores de las variables son más propensos a entrar en el PA. No obstante, la introversión social y el déficit de afrontamiento, por un lado, y la apatía y la de motivación, por el otro, no aparecen como significativamente independientes en el proceso de regresión logística. El coeficiente de regresión logística indica que un comportamiento con altos valores en los tres grupos de variables, además del MMSE, es un predictor fiable de demencia en el seguimiento, pero sólo los individuos con bloqueo perceptivo (al menos tres componentes identificatorias de los sentidos afectados) entran en un proceso que al final del seguimiento resulta confirmatorio de demencia de tipo Alzheimer al nivel de significación requerido (Tabla IV).

Los casos de Alzheimer se codificaron como 1, y los normales, como 2. Las variables ingresaron como un bloque y son continuas en la métrica de puntuación  $z$ . El *odds ratio* representa el riesgo relativo de incidencia de demencia independiente de las otras variables en el modelo.

**Tabla I.** Protocolo para la recopilación de los comportamientos y déficit sensoriales identificatorios en los casos y en los sujetos con envejecimiento normal.

Etapa	Pauta general	Evaluación <sup>a</sup>
Adulto sano		
Hombres y mujeres	En general, relaciones sociales restringidas o autorrestringidas, escasas o limitadas	
	Comunicación normal o fluida sólo con los allegados, limitada o escasa con poco o nada conocidos	
	Tendencia a padecer excesivamente por pérdidas menores o sobreestimar su impacto o su importancia	
Hombres	Interés notable en el trabajo, en la casa o con algún familiar (puede ser la esposa o pareja, o los hijos/as)	
	Dedicación de tiempo al trabajo mayor a lo normal o excesiva dedicación a otra área: su pareja, sus hijos, sus nietos u otro familiar, o a un deporte, activo o pasivo (primera prioridad, desplaza otras actividades)	
	Desinterés o desprecio por realizar otras actividades, en particular las novedosas	
	Escasa autogratificación (viajes, vacaciones, espectáculos, visitas sociales, etc.)	
	Observaciones propias del familiar	
Mujeres	Motivación o interés sólo en las tareas del hogar y/o algún familiar (el esposo, por ejemplo) y/o su trabajo fuera	
	Excesiva dedicación de tiempo al hogar o a su esposo, sus hijos, sus nietos u otro familiar u otro campo de actividad (primera prioridad, desplaza otras actividades)	
	Escasa autogratificación (viajes, vacaciones, espectáculos, visitas sociales, etc.)	
	Tendencia al aislamiento y a la introversión social	
	Observaciones propias del familiar	
Adulto mayor		
	Déficit de afrontamiento de pérdidas menores, tales como objetos que se rompen, se inutilizan o se pierden	
	Déficit de afrontamiento de la agudeza visual, de algo de audición, de la movilidad propia o independiente, o equivalente	
	Déficit de afrontamiento de pérdida del trabajo por cualquier motivo, incluso retiro o jubilación	
	Déficit de afrontamiento por la pérdida de la capacidad mental o de la habilidad manual o motora en general	
	Déficit de afrontamiento de pérdida significativa y penosa, tal como la esposa o la pareja, un hijo/a, algún nieto, o alejamiento con desamor de los hijos, o de la situación económica o de la capacidad de desplazarse en forma definitiva	
	Ideas recurrentes: síndrome de dar vueltas siempre sobre alguna pérdida penosa, síndrome de morderse la cola	
	Reconcentración en un tema dado o hechos acaecidos y abstraerse de todo lo demás	
	Reacción de huida frente a una pérdida importante, dolorosa reacción de negación, reacción de parálisis, estupor sostenido	
Actual		
	Desmotivación, falta de interés, no responde a estímulos normales, sí a intensos y esporádicos. No reacciona con interés frente a ofertas que antes le atraían claramente, como ciertas comidas, perfumes, vídeos, familiares o programas televisivos o de radio	
	Por momentos mira pero no ve, toca pero no siente, escucha pero no oye. Pero frente a estímulos fuertes sí ve, siente u oye. No identifica imágenes, sonidos, olores, gustos/sabores, superficies (lisas/ásperas, frías/calientes)	
	Tendencia a caerse o a perder el equilibrio. No identifica un desnivel abrupto ni uno suave. No reacciona ante situación desequilibrante	
	Se siente reconcentrado y metido en sí mismo	
	Introversión social muy aguda: ya no quiere salir, escapa de las visitas, no se informa, no se comunica espontáneamente	
	Olvidos menores. Hace cosas y se olvida de lo que hizo, como dónde guardó las llaves, los documentos o los impresos de impuestos	
	Exigido y estimulado fuertemente, parece mejorar. O cuando se enoja o se emociona	
	Se comprueba que no tiene los sentidos afectados, es decir, responde bien frente a estímulos visuales, sonoros, táctiles o gustativos si son fuertes. No si son normales o débiles, o se trata de identificar al estímulo	
	Clara incapacidad de efectuar tareas que requieran estar alerta, percibir el panorama y necesitar los sentidos	

<sup>a</sup> Coincidencia en la escala: de 0 (no coincide) a 100 (coincidencia total).



**Tabla II.** Perfiles demográficos iniciales de ambos grupos de participantes: con deterioro cognitivo leve no dementes (grupo A) y adultos mayores con envejecimiento normal (grupo B). Valores medios y desviaciones estándares.

	Grupo A	Grupo B
Edad (años)	72,6 (10,9)	73,0 (12,8)
Escolaridad	6,9 (9,0)	6,6 (8,7)
Ingreso familiar (USD)	300 ± 40%	300 ± 40%
Mujeres	68%	68%
MMSE <sup>a</sup>	23,2 (0,99)	28,4(1,6)

<sup>a</sup>  $p < 0,000$ . MMSE: *Mini Mental State Examination*.

**Tabla III.** Número de individuos con valoración positiva de cada variable de comportamiento sobre el total de diagnosticados como en proceso Alzheimer (PA) al final de cada etapa y el número de participantes al inicio de cada etapa. Las muertes, enfermedades y las pérdidas de contacto con los participantes explican la progresiva disminución de los adultos mayores participantes en seguimiento.

	1.ª etapa		2.ª etapa		3.ª etapa	
	PA	Normales	PA	Normales	PA	Normales
Introversión social	19/38/197	2/2/197	18/41/168	2/2/190	19/45/151	2/3/183
Déficit de afrontamiento	22/38/197	2/2/197	19/41/168	2/2/190	22/45/151	2/3/183
Apatía	23/38/188	0/2/189	23/42/184	0/2/187	24/46/179	2/3/180
Desmotivación	25/38/187	0/2/185	28/42/182	0/2/180	29/46/173	1/3/175
Bloqueo perceptivo	34/38/185	0/2/185	39/42/179	0/2/179	45/46/171	0/3/172

**Tabla V.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos (VP) positivos y negativos estimados a partir del análisis de regresión logística.

	Sensibilidad	Especificidad	VP positivo	VP negativo
1. Introversión social y déficit de afrontamiento	0,71	0,98	0,88	0,98
2. Apatía y desmotivación	0,81	0,97	0,90	0,98
1 y 2	0,86	0,99	0,94	0,99
Bloqueo perceptivo	0,96	0,99	0,99	0,99

Como es usual, a fin de cuantificar la importancia de las medidas adicionales en la predicción de la incidencia de demencia, se ha calculado la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo estimado para cada variable de comportamiento. La sensibilidad representa la proporción de personas con demencia a las que la ecuación de regresión logística clasifica como con demencia, mientras que la especificidad se refiere a la proporción de personas sin demencia a las cuales la ecuación logística las califica como tales. Los valores predictivos positivos y negativos cuantifican la proporción de resultados de la evaluación que correctamente identifican individuos con y sin demencia, respectivamente (Tabla V).

## DISCUSIÓN

Este estudio muestra que los indicadores de comportamiento que prevé la teoría hipotética del aislamiento como proceso generativo de la demencia tipo Alzheimer se presentan como predictores interesantes, pero que entre ellos sólo el bloqueo perceptivo es predictor de un proceso firme hacia la demencia de este tipo, ya que cuando se muestra ese comportamiento en la persona, el diag-

**Tabla IV.** Resultados de la predicción de Alzheimer a partir de la regresión logística

	$\beta$	Odds ratio	IC 95%	$p$
Introversión social y déficit de afrontamiento	0,80	3,38	1,87-6,72	0,002
Apatía y desmotivación	0,93	4,50	2,33-7,77	0,001
Bloqueo perceptivo	1,56	6,98	4,98-8,74	< 0,001
MMSE	0,74	2,66	1,78-3,47	0,01

$\beta$ : coeficiente de regresión; IC: intervalo de confianza; MMSE: *Mini Mental State Examination*.

nóstico de Alzheimer es, desde el punto de vista estadístico, significativamente muy probable dos años después. Por el contrario, los otros dos grupos de indicadores, la introversión social más el déficit de afrontamiento, y la apatía y la desmotivación, no necesariamente conducirán a un diagnóstico específico de Alzheimer, siempre desde lo estadísticamente muy significativo, que es un criterio relativamente fuerte. Así, muchos se diagnostican como con menos-cabo cognitivo moderado, depresión mayor, depresión recurrente o simplemente envejecimiento acentuado, pero la escasa cantidad de médicos geriatras entrenados en estos problemas no permite asegurar a qué categoría corresponderían. Los resultados son consecuentes con otros estudios previos que demuestran que el desempeño en mediciones sobre el funcionamiento cognitivo global [22-24], así como mediciones individuales de desempeño cognitivo [25,26], aunque indirectamente, por lo que se ha expuesto respecto de la secuencia de la cadena causal y salvando las diferencias de los rangos de edad

de los participantes. El déficit ejecutivo que requieren los sentidos, a despecho de la normalidad de las vías sensitivas correspondientes y de que en general no se ha encontrado déficit sustancialmente diferentes que los que tienen lugar en el envejecimiento normal en las componentes reactivas de los sentidos, se ha utilizado para establecer pruebas de detección precoz de Alzheimer, como puede verse en la bibliografía oportunamente citada. No obstante, los resultados parecen mostrar aquí que cuando el déficit de identificación por vía sensorial abarca al menos tres sentidos, ello lleva a la demencia de tipo Alzheimer irreversiblemente, ya que cuando aparece, el diagnóstico clínico y ampliado con pruebas específicas se reitera años después, lo que no ocurre con los otros comportamientos evaluados al mismo nivel de predicción. Cabe señalar que las pruebas de evaluación de la capacidad identificatoria de los distintos sentidos son altamente dependientes del estado emocional puntual de las personas en el momento de la prueba, lo que parece estar detrás de su gran variabilidad, y el sentido de la localización no ha podido evaluarse. Aun así, es posible



que el bloqueo perceptivo, como inhibición de componentes identificatorias sensoriales en la modulación atencional, termine produciendo una neutralización del mecanismo normal de reforzamiento (*reinforcement*) por el cual se mantienen activas las redes neuronales, y ello conduzca a su disolución. Comenzaría así la fase propiamente biopatológica de todo el proceso.

Estos resultados podrían indicar que el bloqueo perceptivo, que aquí se ha tomado cuando al menos tres componentes identificatorios de los sentidos están bloqueados para estímulos normales, es diana y predictor del comienzo de la transición de la

condición de menoscabo cognitivo leve sin demencia de tipo Alzheimer, y podría indicar la fase a partir de la cual se comienzan a producir lesiones cerebrales, lo que correspondería con la desintegración de las últimas redes neuronales enhebradas para cumplir objetivos orientados por la motivación (memoria reciente). Estos resultados pueden considerarse paralelos a aquellos en que se han estudiado tests cognitivos como predictores de la demencia de tipo Alzheimer, dado que obviamente los fallos sensoriales son previos a las respuestas cognitivas fallidas y están antes en la cadena causal.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Flicker L, Logiudice D, Carlin JB, Ames D. The predictive value of dementia screening instruments in clinical populations. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 203-9.
2. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
3. Wind AW, Muskens JB, De Bruyne GA, Meyboom-de Jong B, Weijters JTNM, Burgers JS. NHG-standard dementia. In Voor de Huisarts, Deel I, Geijer RMM, Burgers JS, Van der Laan JR, Wiersma TJ, et al, eds. *NHG-standaarden voor de huisarts I*. Maarsden, The Netherlands: Elsevier/Bunge; 1999. p. 135-43.
4. Hopman-Rock M, Tak ECPM, Staats PGM. Checklist Alzheimer dementia, 1998. Phase A: de Ontwikkeling. Leiden: TNO PG; 1998. p. 73.
5. Ritchie KA, Huppert FA, Nargeot C, Pinek B, Ledéser B. Computerized cognitive examination of the elderly (ECO): the development of a neuropsychological examination for clinic and population use. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8: 899-914.
6. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs R, Morris J, Rabins P, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1982-92.
7. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
8. Ritchie K, Nargeot C, Hergueta T. L'hétérogénéité des stades précoces de la démence sénile de type Alzheimer. *Rev Geriatr* 1992; 17: 252-8.
9. Touchon J, Ritchie K. Prodromal cognitive disorder in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 556-63.
10. Artero S, Tierney MC, Touchon J, Ritchie K. Prediction from cognitive impairment to senile dementia: a prospective longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scand* 2003; 107: 390-3.
11. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; 46: 661-5.
12. Sánchez LM, García JD. Patología de la sociabilidad y la comunicación como fase previa a la instalación de la enfermedad de Alzheimer. II Congreso del Comité Regional Latinoamericano-International Association of Gerontology, Buenos Aires, Argentina, 1995.
13. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, Morrison A, Resnik SM, Zonderman AB, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* 2003; 60: 1089-93.
14. Zonderman AB, Kawas CH, Giambra LM, Arenberg D, Costa PT. Changes in immediate visual memory predict cognitive impairment. *Arch Clin Neuropsychol* 1995; 10: 111-23.
15. Kaskie B, Storandt M. Visuospatial deficit in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1995; 52: 422-5.
16. Gates GA, Karzon RK, García P, Peterin J, Storandt M, Morris JC, et al. Auditory dysfunction in aging and senile dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol* 1995; 52: 626-34.
17. Kurylo DD, Corkin S, Allard T, Zatorre RJ, Growdon JH. Auditory function in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1893-9.
18. Schiffman SS, Graham BG, Sattely-Miller EA, Zervakis J, Welsh-Buhmer K. Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 397-404.
19. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399-405.
20. Coumeau D, Forquet S, Chunlier JA. Étude de la perte gustative des sujets âgés à domicile et en institution. *L'Année Gériatrique* 2004; 18: 392.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
22. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-years-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317-24.
23. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Neurology* 1995; 45: 1161-8.
24. Fuld PA, Masur DM, Blau AD, Crystal H, Aronson MK. Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly: predictive and normative data. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 520-8.
25. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. The 'preclinical' phase of probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 485-90.
26. Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Bäckman L. Cognitive Predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology* 1997; 11: 413-20.

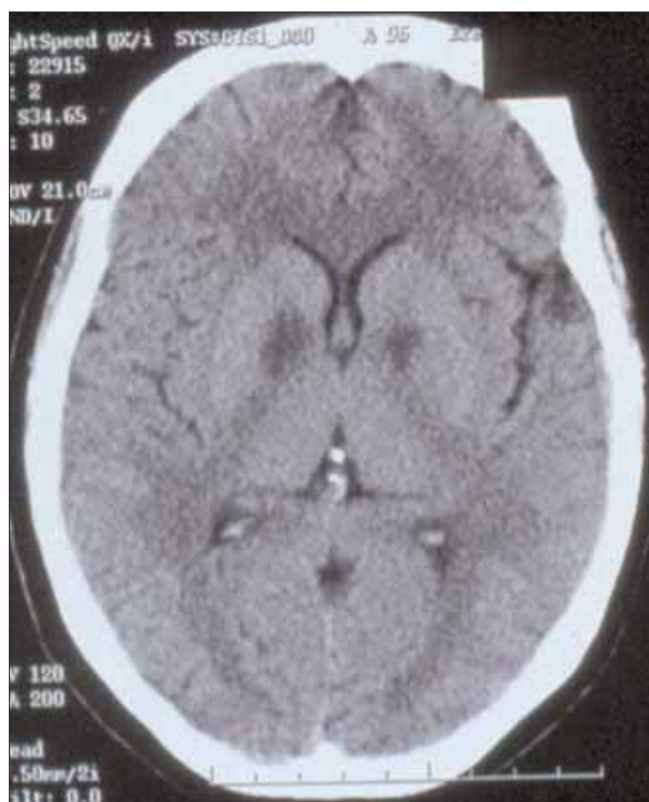
#### BEHAVIORAL FACTORS AND SENSORIAL IDENTIFICATORY DEFICITS AS PREDICTORS FOR DEMENTIA OF THE ALZHEIMER'S TYPE

**Summary.** Introduction. Several behavior factors had been studied as associated to Alzheimer, but not its prediction power. Aim. To examine whether five behavior variables (psychosocial introversion, coping deficit, apathy, demotivation and perception blockade) could predict the beginning of dementia in mild cognitive impairment initially non dementia cases, after a six-year follow-up period. Subjects and methods. 197 mild cognitive impairment non dementia cases (mean: 72.6 years) and an equal number age, gender, schooling and familial income matched normal cases (mean: 73.0 years) were selected to participate from an university data base of older than 60 year people initiated at 1994 for epidemiologic multifactorial studies. Behavior variables were recovery by means of a protocol, applied directly or with the help of relative caregivers, and designed under the hypothetical theory of Alzheimer as a conclusion of a progressive psychosocial capsulation's process. Results. Introversion, coping deficit, apathy and demotivation appear as frequently and progressive but not necessarily simultaneously or unchained factors, but with possibility of reversion or taking a different way. Perception blockade (three identificatory component of senses impairment at least) seems like the irreversible phase in the process, with near 100% of previous detection for the final diagnostic of Alzheimer's cases. Conclusion. Perception blockade, in spite of its great fluctuation and individual variations, appears as more objective, easy, non invasive and firmly as reveille and predictor of this dementia, and we suggest that it appears as the immediate cause of the wide reported histopathological disorders by way of a disintegration of neural net owing to the normal reinforcement deficit. [REV NEUROL 2007; 44: 198-202]

**Key words.** Alzheimer. Apathy. Behavior. Coping. Introversion. Motivation. Perception blockade. Predictors.

# Lesión de ambos globos pálidos internos tras una encefalopatía hipóxica secundaria a parada respiratoria por consumo de opiáceos y benzodiacepinas

J. Parra<sup>a</sup>, J. Sancho<sup>a</sup>, V. Miranda-Gonzalbo<sup>b</sup>, A. Brocalero-Camacho<sup>a</sup>



**Figura 1.** Tomografía axial computarizada cerebral.



**Figura 2.** Resonancia magnética cerebral en secuencia T<sub>2</sub>.

La encefalopatía hipóxica es un síndrome clínico relativamente frecuente en la práctica diaria. Los mecanismos que pueden producirla son: ausencia de flujo arterial adecuado, imposibilidad de que el oxígeno llegue a la sangre, imposibilidad de transportar el oxígeno por la sangre o una imposibilidad por parte de las células de consumir el oxígeno transportado [1-3]. Una sobredosis por opiáceos y benzodiacepinas puede llegar a producir una depresión respiratoria que desencadene una encefalopatía hipóxica. El área de los ganglios basales es una de las estructuras más susceptibles de afectarse con la hipoxia prolongada, y dentro de ellos el globo pálido [1,4-8]. Describimos el caso de una paciente que sufrió esta patología.

Aceptado tras revisión externa: 12.09.06.

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. <sup>b</sup> Servicio de Radiodiagnóstico RM (ERESA). Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Julio Parra Martínez. Servicio de Neurología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Avda. Tres Cruces, s/n. E-46014 Valencia. Fax: +34 961 972 136. E-mail: villapalacios2001@yahoo.es

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Caso clínico.** Mujer de 28 años de edad, sin antecedentes significativos personales, salvo adicción a opiáceos y benzodiacepinas. Había intentado en varias ocasiones la deshabituación. Tras una sobredosis de heroína y benzodiacepinas presentó una depresión respiratoria. El cuadro de sobredosis se vio favorecido porque la paciente llevaba unos meses sin consumir. Al recuperarse se quejaba de pérdida de fuerza y disminución de sensibilidad en las piernas, con imposibilidad para caminar. No se pudo determinar con exactitud el tiempo que estuvo en depresión respiratoria, dado que le ocurrió extrahospitalariamente y no fue atendida por personal médico al inicio. En la exploración destacaba una paraparesia (miembro inferior derecho 4/5, miembro inferior izquierdo 4+/5) e hipoestesia en el miembro inferior derecho y en menor intensidad en el izquierdo. Aproximadamente a las 48 horas se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) (Fig. 1), y hacia las 72 horas, una resonancia magnética (RM) cerebrales (Fig. 2). En ambas se apreciaba una lesión bilateral en ambos núcleos pálidos. Durante su estancia hospitalaria se realizaron otras pruebas complementarias, como analítica sanguínea (que incluía la serología para el virus de inmunodeficiencia humana), que no presentaron hallazgos signifi-

cativos. La paciente presentó una recuperación progresiva del déficit, con mínimas secuelas. La paciente no desarrolló distonía secundaria retrasada.

**Discusión.** La lesión de ambos núcleos pálidos de forma bilateral puede ser secundaria a múltiples causas, entre ellas: intoxicación por monóxido de carbono o cianuro, metabopatías o hipoxia tras parada cardiorrespiratoria [6,7,9]. También se ha descrito en un paciente que intentó suicidarse ahorcándose [6]. En nuestro caso existió un episodio de hipoxia transitorio de duración no determinada tras una depresión respiratoria por opiáceos y benzodiacepinas. Diversos síndromes neurológicos,

especialmente distonías, se pueden desarrollar de forma retrasada tras el episodio hipóxico [4]. Este hecho no sucedió en nuestra paciente. El hallazgo de lesiones en los ganglios basales en la TAC cerebral secundarias a hipoxia no siempre se asocia a secuelas graves y un mal pronóstico funcional, como describen en dos pacientes Yee et al [10] y como observamos en nuestro caso. El estudio de RM tiene en ocasiones características hemorrágicas, lo que se ha atribuido a la presencia de productos de la degradación de la hemoglobina, tras hemorragias menores por diapedesis de los hematíes tras la repercusión del endotelio dañado en dicha área; sin embargo, esto no ocurrió en la paciente que hemos descrito [5].

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Netter FH, Caplan LR. Enfermedad cerebrovascular. In Netter F, ed. Trastornos neurológicos y neuromusculares. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas/Masson-Salvat Medicina; 1993. p. 87.
2. Plum F, Posner JB. Enfermedades cerebrales multifocales, difusas y metabólicas que causan estupor o coma. In Plum F, Posner JB, eds. Estupor y coma. México: El Manual Moderno; 1982. p. 207-354.
3. Bernat JL. Systemic hypoperfusion brain injury. In Welch KMA, eds. Primer on cerebrovascular disease. San Diego: Academic Press; 1997. p. 289-92.
4. Kuoppamäki M, Bhatia KP, Quinn N. Progressive delayed-onset dystonia after cerebral anoxic insult in adults. *Mov Disord* 2002; 17: 1345-9.
5. Fujioka M, Okuchi K, Sakaki T, Hiramatsu K, Miyamoto S, Iwasaki S. Especific changes in human brain following reperfusion after cardiac arrest. *Stroke* 1994; 25: 2091-5.
6. Bianco F, Floris R. Computed tomography abnormalities in hanging. *Neuroradiology* 1987; 29: 297-8.
7. Wallays C, Fève A, Boudhene F, Fenelon G, Guillard A, Bigot JM. Hypoxic cerebral lesions. X ray computed tomography and IRM aspects. Apropos of 20 cases. Selective vulnerability of the striatopallidum. *J Neuroradiol* 1995; 22: 77-85.
8. Semestre H, Vercken JB, Henin D, Duyckaerts C, Guillén F, Chaunu MP, et al. Anoxic encephalopathy alter cardiocirculatory insufficiency. Neuropathological study apropos of 16 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139: 245-50.
9. Martínez-Bermejo A, Arcas J, Roche MC, López-Martín V, Royo A, Merinero B, et al. Hipodensidad bilateral de ganglios basales en neuroimagen. Correlato clínico-evolutivo en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2001; 33: 101-11.
10. Yee T, Gronner A, Knight RT. CT finding of hypoxic basal ganglia damage. *South Med J* 1994; 87: 624-6.

# Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis

A. Verdejo-García <sup>a,b</sup>, M. Pérez-García <sup>a,b</sup>, M. Sánchez-Barrera <sup>a</sup>,  
A. Rodríguez-Fernández <sup>c</sup>, M. Gómez-Río <sup>c</sup>

NEUROIMAGEN Y DROGODEPENDENCIAS: CORRELATOS NEUROANATÓMICOS  
DEL CONSUMO DE COCAÍNA, OPIÁCEOS, CANNABIS Y ÉXTASIS

**Resumen.** Introducción. El consumo de drogas se relaciona con alteraciones neurocognitivas vinculadas al funcionamiento de diversas regiones cerebrales. La aplicación de avanzadas técnicas de neuroimagen ha producido importantes avances en la investigación de por qué se producen alteraciones estables en los mecanismos cerebrales responsables de los procesos cognitivos y en qué mecanismos específicos intervienen las drogas de abuso. Objetivo. Discutir la evidencia disponible sobre la existencia de alteraciones cerebrales en consumidores de distintas drogas que presentan altos índices de prevalencia de consumo en las sociedades occidentales: cocaína, opiáceos, éxtasis y cannabis. Desarrollo. Se revisan los principales estudios de neuroimagen que han detectado alteraciones en la estructura y el funcionamiento cerebral de consumidores de drogas. Asimismo, se discuten los resultados de estudios de neuroimagen funcional que han analizado patrones de activación cerebral asociados a operaciones cognitivas específicas, como la memoria o las funciones ejecutivas. Conclusiones. Los consumidores de drogas presentan alteraciones significativas en extensas regiones corticales (especialmente, en el córtex frontal y temporal), subcorticales (amígdala, hipocampo y córtex insular) y basales (estriado). Estas alteraciones se asocian con patrones anormales de activación durante tareas cognitivas de memoria, inhibición y toma de decisiones. Los consumidores de cocaína presentan alteraciones cerebrales más acusadas y generalizadas. La integración de hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen indica que los procesos motivacionales, de memoria y control ejecutivo pueden ser claves para la rehabilitación de individuos drogodependientes. [REV NEUROL 2007; 44: 432-9]

**Palabras clave.** Córtex frontal. Drogodependencias. Funciones ejecutivas. Neuroimagen. Resonancia magnética funcional. Tomografía por emisión de positrones.

## INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas se ha relacionado con alteraciones neuropsicológicas vinculadas al funcionamiento de diversas regiones cerebrales [1]. Los sistemas cerebrales afectados por el consumo incluyen áreas directamente implicadas en los efectos agudos recompensadores de las drogas, pero también regiones implicadas en procesos cognitivos [2]. En los últimos años, el extraordinario desarrollo de las técnicas de imagen cerebral ha permitido investigar con mayor precisión la naturaleza, la localización y la extensión de estas alteraciones cerebrales asociadas al consumo de drogas (Tabla I). Por un lado, las técnicas de neuroimagen se han aplicado al estudio 'en vivo' de los efectos agudos de la administración de distintas sustancias, sus mecanismos de acción y su relación con el desarrollo de los procesos adictivos [3,4], y por otro estas técnicas se han aplicado al estudio de alteraciones estables relacionadas con los efectos crónicos del consumo de drogas sobre sistemas cerebrales implicados en mecanismos cognitivos. Estas alteraciones de carácter estable se relacionan más directamente con los déficit neuropsi-

cológicos observados en individuos drogodependientes, por lo que constituyen el principal foco de interés de esta revisión.

## ALTERACIONES CEREBRALES ASOCIADAS AL CONSUMO DE DROGAS

El objetivo de esta revisión es discutir la creciente evidencia disponible sobre la existencia de alteraciones cerebrales en consumidores de distintas drogas que presentan elevados índices de prevalencia de consumo en las sociedades occidentales [5]. Aunque la mayoría de las sustancias psicoactivas comparten una serie de mecanismos de acción comunes en el cerebro, también presentan efectos diferenciados sobre el sistema nervioso central, por lo que presentaremos los hallazgos agrupados por sustancias. En concreto, revisaremos los hallazgos de neuroimagen obtenidos en consumidores de cocaína, opiáceos, éxtasis y cannabis. Para ello, discutiremos los resultados de estudios de neuroimagen estructural y funcional en condiciones basales y estudios de neuroimagen funcional en condiciones de activación asociada al rendimiento en tareas neuropsicológicas específicas (Tabla II).

### Cocaína y psicoestimulantes Hallazgos estructurales

Diversos estudios han analizado la existencia de alteraciones morfológicas en consumidores de cocaína. Estos estudios se han centrado en el análisis de regiones prefrontales y regiones limbicosubcorticales. No obstante, el desarrollo de nuevas técnicas de análisis de imágenes, como la morfometría basada en análisis de vóxeles (MBV), ha permitido un análisis más exhaustivo y detallado del conjunto del cerebro sin necesidad de deter-

Aceptado tras revisión externa: 30.10.06.

<sup>a</sup> Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. <sup>b</sup> Instituto de Neurociencias F. Olóriz. Universidad de Granada. <sup>c</sup> Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Verdejo García. Unitat de Recerca en Farmacologia. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. Doctor Aiguader, 88. E-08003 Barcelona. Fax: +34 933 161 458. E-mail: averdejo@imim.es

Financiado por el proyecto BSO2003-07169 del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT).

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Tabla I.** Principales técnicas de neuroimagen utilizadas en el estudio de los correlatos neuroanatómicos del consumo de drogas.

Tipo de alteración	Técnicas de imagen
Estructural / sustancia gris	Resonancia magnética Morfometría basada en vóxels (MBV- <i>software</i> SPM)
Estructural / sustancia blanca	Resonancia magnética (MBV) Tensor de difusión
Flujo / metabolismo	FDG-PET, SPECT
Sistemas neuroquímicos / receptores	PET/SPECT trazados con isótopos de corta vida que se adhieren a los receptores específicos (por ejemplo, racloprida)
Activación durante las tareas cognitivas	Resonancia magnética funcional PET trazado con oxígeno

SPM: *statistical parametric mapping*; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón simple.

minar *a priori* regiones de interés. Por ejemplo, Franklin et al [6] utilizaron esta técnica de análisis (MBV) en un grupo de consumidores de cocaína y detectaron reducciones de la densidad de la sustancia gris en diversas regiones prefrontales, el córtex temporal superior y las ínsulas. Debido a la implicación directa de las regiones prefrontales en los mecanismos de control ejecutivo normalmente afectados en consumidores de cocaína, Matochik et al [7] centraron su análisis de MBV en 13 regiones de interés dentro de estas áreas prefrontales. En su estudio detectaron reducciones significativas de la concentración de la sustancia gris en 10 de esas 13 subdivisiones en el grupo de consumidores de cocaína. La existencia de reducciones de la concentración de la sustancia gris en regiones prefrontales es consistente con los resultados de diversos estudios previos con resonancia magnética en consumidores crónicos de cocaína [8-10]. No obstante, otros estudios han destacado la existencia de importantes alteraciones estructurales en el córtex temporal, en ausencia de alteraciones prefrontales, en individuos consumidores de cocaína y anfetaminas [11]. Por otro lado, un estudio específico de la morfología de la amígdala [12] mostró reducciones de hasta un 23% del volumen de esta región en consumidores de cocaína. Los estudios disponibles aún no permiten determinar si estas alteraciones se relacionan con efectos neurotóxicos de la sustancia o con trastornos del neurodesarrollo que predisponen al consumo de drogas [6,7,12].

Varios estudios recientes han revelado alteraciones de la sustancia blanca en consumidores de cocaína. Estas alteraciones se han observado en la sustancia blanca localizada entre las regiones prefrontales inferiores y el córtex insular y la amígdala [13-15], por lo que pueden relacionarse con disrupciones del circuito anatómico orbitofrontal, que conecta las regiones frontales inferiores con las estructuras del sistema límbico. Asimismo, se han observado reducciones de la integridad de las fibras de la sustancia blanca en la sección anterior del cuerpo calloso que pueden también relacionarse con las alteraciones del córtex frontal y el déficit en las funciones ejecutivas [16]. Se han detectado correlaciones entre la duración del consumo de cocaína y la densidad de la sustancia blanca en el córtex frontal [7].

### Hallazgos funcionales

Diversos estudios han revelado alteraciones del flujo sanguíneo, la perfusión y el metabolismo regional del cerebro en consumi-

dores de cocaína y otros psicoestimulantes. Estas alteraciones se han observado preferentemente en áreas corticales prefrontales, parietales y temporales y en estructuras subcorticales como el estriado. Por ejemplo, Volkow et al [17] detectaron reducciones significativas del metabolismo regional del córtex prefrontal en consumidores de cocaína. Asimismo, se han detectado alteraciones estables de la perfusión cerebral de las regiones prefrontales, parietales y temporales en consumidores de cocaína, incluso después de períodos prolongados de abstinencia [18,19]. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de neuroimagen funcional en otras drogas psicoestimulantes [20-22].

Los estudios del funcionamiento de sistemas neuroquímicos se han centrado en los circuitos dopaminérgicos, ya que se ha propuesto que los deterioros vinculados al consumo de cocaína se asocian con neuroadaptaciones provocadas por la sobreestimulación de las vías dopaminérgicas y la consecuente hipoactivación de estas vías una vez abandonado el consumo [23]. En este sentido, se han observado reducciones persistentes de la concentración basal de los receptores y los transportadores dopaminérgicos en el estriado y el córtex prefrontal en consumidores de cocaína y anfetaminas [17,24,25]. Asimismo, diversos estudios han investigado la disponibilidad de receptores dopaminérgicos a través del análisis de la respuesta 'en vivo' a la administración de sustancias que mimetizan los efectos farmacológicos agudos de los psicoestimulantes (como el metilfenidato). Estos estudios han mostrado niveles inferiores de ocupación de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> en respuesta a la administración de fármacos psicoestimulantes en consumidores de cocaína y metanfetaminas en el córtex orbitofrontal y los ganglios basales [2,25,26]. Estos resultados indican reducciones de la actividad celular dopaminérgica, que puede ser reactiva a una progresiva hipersensibilización de la señalización dopaminérgica en respuesta a la estimulación continua producida por la droga [2].

Si bien existe un claro predominio de estudios de neuroimagen relacionados con la dopamina en consumidores de psicoestimulantes, también existe evidencia de alteraciones de los circuitos de la serotonina [27] y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico [28] en consumidores de cocaína y anfetaminas.

### Hallazgos anatómicos en condiciones de activación

Debido a la existencia de déficit específicos de las funciones ejecutivas en consumidores de cocaína [1] y la relevancia de estas alteraciones ejecutivas para el desarrollo de los procesos adictivos [29], la mayoría de estos estudios de imagen funcional se ha centrado en el análisis de procesos de memoria operativa (*working memory*), inhibición y toma de decisiones.

Por ejemplo, dos estudios recientes han analizado la activación cerebral asociada a la ejecución en tareas de inhibición. Utilizando el test de Stroop, Bolla et al [30] demostraron que los consumidores de cocaína presentaban una menor activación del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal lateral durante la condición de interferencia de esta tarea. En el caso de la tarea *go/no go* [31], se observaron reducciones de la activación del córtex cingulado anterior, el área suplementaria motora adyacente y el córtex insular durante los ensayos *no go* de la tarea. Asimismo, en una tarea de inhibición motora y *working memory*,



**Tabla II.** Descripción de las tareas cognitivas utilizadas en estudios de neuroimagen funcional en condiciones de activación.

Proceso cognitivo	Tareas computarizadas	Función
Memoria	Pares asociados	Emparejar dos estímulos previamente relacionados
Memoria de trabajo	<i>N-back</i>	Ante una serie continua de estímulos, responder cuando el estímulo objetivo se presenta después de uno ( $n = 1$ ), dos ( $n = 2$ ) o tres ( $n = 3$ ) estímulos distractores
Inhibición	Stroop	Los estímulos son nombres de colores impresos en un color discordante. Nombrar el color en lugar de leer la palabra
	<i>Go / no go</i>	Responder con rapidez cuando se presenta el estímulo objetivo e inhibir la respuesta cuando se presentan estímulos distractores (por ejemplo, responder cuando aparece cualquier letra del abecedario, excepto la x)
Toma de decisiones	<i>Cambridge Gamble / Risk Task</i>	Elegir entre dos opciones de recompensa que producen un conflicto entre la probabilidad de ganar y la cantidad asociada (por ejemplo, elegir entre un 10% de posibilidades de ganar 100 euros o un 90% de ganar 10 euros)
	<i>Iowa Gambling Task</i>	Elegir entre cuatro barajas de cartas que producen ganancias/pérdidas que varían en el valor de las recompensas inmediatas y los castigos demorados (por ejemplo, dos barajas producen altas recompensas y castigos desproporcionados y dos barajas producen bajas recompensas pero pequeños castigos)

los consumidores de cocaína mostraron reducciones de la activación del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal [32].

Al igual que en el caso de otros procesos ejecutivos, el rendimiento de los consumidores de cocaína y anfetaminas en tareas de toma de decisiones se ha relacionado con una reducción de la activación de diversas regiones prefrontales, como el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior [33,34].

### **Heroína y opiáceos**

#### *Hallazgos estructurales*

En comparación con la abundancia de estudios de neuroimagen estructural realizados en consumidores de psicoestimulantes, el volumen y la precisión de las investigaciones realizadas en los opiáceos son sensiblemente inferiores. Este fenómeno puede deberse a que algunos de los primeros estudios estructurales en consumidores de heroína no detectaron alteraciones morfológicas [35,36]. Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones morfológicas corticales y de la sustancia blanca en consumidores de heroína, si bien parece que estas alteraciones son más leves que las detectadas en consumidores de cocaína o anfetaminas [15,37]. Por ejemplo, Pezawas et al [38] revelaron ensanchamientos del espacio ventricular y pericortical en consumidores de heroína e indicaron reducciones del volumen cerebral en estos individuos (especialmente, en el córtex frontal). Por otro lado, Lyoo et al [15] han documentado la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca profunda e insular adyacente al córtex prefrontal en consumidores de heroína con respecto a individuos controles, si bien estas alteraciones fueron más leves que las detectadas en consumidores de cocaína.

#### *Hallazgos funcionales*

Los estudios del flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral han detectado reducciones significativas del funcionamiento de diversas regiones corticales, con especial implicación del córtex frontal. Por ejemplo, Rose et al [39] observaron reducciones de la perfusión del córtex frontal en un 90% de los casos de consumidores de heroína analizados. No obstante, los defectos de perfusión mostraron recuperaciones significativas después de tres semanas de abstinencia. De modo similar, Pezawas et al [40] mos-

traron reducciones del flujo cerebral en diversos aspectos del córtex prefrontal y los ganglios basales en consumidores activos de heroína y metadona. Asimismo, Danos et al [41] mostraron reducciones del flujo cerebral del córtex frontal en consumidores de heroína durante el proceso de retirada de la sustancia. En contraste con los indicios de recuperación asociada a la abstinencia, Gerra et al [42] mostraron reducciones del metabolismo regional del córtex prefrontal y temporal en consumidores de heroína abstinentes durante al menos cuatro meses, si bien la interpretación de estos resultados está limitada por la presencia de trastornos psicopatológicos comórbidos en la muestra.

El análisis de los niveles de disponibilidad de neurotransmisores y de la concentración de metabolitos específicos también ha producido interesantes hallazgos en consumidores de opiáceos. Por ejemplo, Wang et al [43] analizaron la ocupación de receptores dopaminérgicos en respuesta a la administración de racloprida en un registro de tomografía por emisión de positrones (PET). Estos autores observaron que los consumidores de opiáceos presentaban reducciones significativas de los niveles de receptores dopaminérgicos  $D_2$  en el estriado. Estos resultados son consistentes con los resultados de estudios fisiopatológicos *post mortem* en consumidores de heroína que han demostrado reducciones modestas de la concentración de dopamina y metabolitos precursores de la producción de serotonina en el estriado [37]. Por otro lado, en un estudio específico de análisis de metabolitos fosfolípidos y bioenergéticos implicados en el funcionamiento de sistemas neuroquímicos cerebrales, Kaufman et al [44] observaron reducciones metabólicas significativas relacionadas con índices de perfusión cerebral en consumidores de heroína.

#### *Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

Dos estudios recientes han analizado la actividad neural asociada al rendimiento de consumidores de heroína en tareas de inhibición del paradigma *go/no go*; se han producido resultados muy similares. Forman et al [45] analizaron mediante resonancia magnética funcional (RMf) la activación cerebral durante la ejecución de una tarea *go/no go*. Sus resultados mostraron que, en comparación con los individuos controles, los consumidores de heroína presentaban una reducción significativa de la actividad del córtex cingulado anterior asociada a los errores de comisión

de la tarea. En términos muy similares, Lee et al [46] demostraron que un grupo de consumidores activos de heroína presentaba una menor activación del córtex cingulado anterior y el giro frontal inferior durante la ejecución en otra versión de la tarea *go/no go*.

En tareas de toma de decisiones, Fishbein et al [47] mostraron una reducción de la actividad del córtex cingulado anterior durante la ejecución en una tarea de toma de decisiones (*Cambridge Gamble Task*) en policonsumidores en los que destacaba el consumo preferente de heroína. Asimismo, Ersche et al [34] mostraron alteraciones del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex orbitofrontal en consumidores de opiáceos durante la ejecución en la misma tarea.

### **Éxtasis (MDMA)**

#### *Hallazgos estructurales*

Dos estudios recientes han revelado la existencia de alteraciones morfológicas en consumidores de éxtasis. En el primer estudio [48] se aplicaron técnicas de análisis de MBV en un grupo de policonsumidores de éxtasis en situación de abstinencia con respecto a un grupo de individuos controles. Los resultados mostraron reducciones significativas de la sustancia gris en áreas del córtex frontal y temporal, el córtex cingulado anterior, el tronco cerebral y el cerebelo. En el segundo estudio [49], usando resonancia magnética de espectroscopia de protones, se observaron alteraciones morfológicas significativas en el hipocampo.

#### *Hallazgos funcionales*

Diversos estudios han observado alteraciones significativas del flujo y el metabolismo cerebral en consumidores de éxtasis. Por ejemplo, en un estudio en el que se combinaron registros de tomografía computarizada por emisión de fotón simple y resonancia magnética, con el objetivo de precisar la localización anatómica de los defectos de perfusión, Chang et al [50] observaron reducciones del flujo regional del córtex frontal dorsolateral, el parietal superior y el núcleo caudado. Dos estudios posteriores en los que se registró el metabolismo regional mediante PET en consumidores de éxtasis en situación de abstinencia obtuvieron resultados similares; observaron reducciones significativas del metabolismo en las regiones frontales, los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala [51,52]. Asimismo, se observaron reducciones más acusadas en los consumidores de éxtasis que habían iniciado el uso de la sustancia antes de los 18 años.

Otro conjunto de estudios de neuroimagen funcional se ha centrado específicamente en el estudio de alteraciones relacionadas con la disponibilidad de serotonina, un neurotransmisor que se ha relacionado consistentemente con los efectos neurotóxicos del MDMA en humanos y animales [53,54]. Para ello, se han utilizado diversos trazadores específicos de la serotonina. Utilizando estas técnicas, diversos estudios han documentado la presencia de reducciones significativas de los niveles corticales de transportadores de serotonina en consumidores de éxtasis [55, 56]. Dos estudios recientes han contribuido a precisar la localización de las regiones cerebrales asociadas a la reducción de la disponibilidad de transportadores serotoninérgicos. Buchert et al [57], que utilizaron técnicas de MBV, detectaron unas reducciones significativas de la disponibilidad de transportadores de serotonina en el córtex cingulado posterior, el córtex temporal medial, el córtex occipital, el núcleo caudado, el tálamo y el tronco cerebral en consumidores abstinentes de MDMA. Asimismo, McCann et al [58] observaron reducciones globales de

los niveles de transportadores de serotonina en consumidores de éxtasis en situación de abstinencia. Las mayores reducciones se observaron en extensas áreas corticales y en el hipocampo.

#### *Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

En relación con la memoria episódica, Daumann et al [59] analizaron la actividad cerebral relacionada con las demandas de codificación y recuperación de una tarea específica (asociación de caras con profesiones) en un grupo de consumidores de éxtasis en situación de abstinencia. Sus resultados mostraron que los consumidores de éxtasis, con respecto a los controles, presentaban reducciones significativas de la activación del hipocampo izquierdo durante la fase de recuperación de la tarea.

En relación con la memoria operativa, Daumann et al han realizado una serie de estudios centrados en los correlatos neurales de la ejecución de consumidores de éxtasis en tareas de tipo *n-back*. Por ejemplo, en un primer estudio [60] documentaron reducciones de la activación de las regiones frontales y temporales e incrementos de la activación de las regiones parietales durante la ejecución de una tarea *n-back* en policonsumidores de éxtasis. En un intento de aislar los efectos asociados al consumo de éxtasis de los efectos del coabuso de otras sustancias, estos autores analizaron la actividad cerebral asociada a la tarea *n-back* en grupos de consumidores relativamente puros de éxtasis con respecto a grupos de policonsumidores y sujetos controles [61]. Sus resultados demostraron que el consumo de éxtasis se relacionaba específicamente con reducciones significativas de la activación de las regiones frontales y estriadas y con incrementos de la activación de áreas parietales durante la ejecución en la *n-back*. En un estudio posterior [62], estos autores también demostraron mediante un diseño longitudinal (con seguimiento de 18 meses) que los consumidores de éxtasis que continúan usando la sustancia (frente a los que abandonan el consumo) presentan incrementos significativos de la activación de extensas áreas parietales en las condiciones de mayor dificultad de la *n-back*. Asimismo, Jacobsen et al [63] también han revelado incrementos significativos de la activación del hipocampo izquierdo durante las condiciones de mayor dificultad de una *n-back* auditiva en un grupo de adolescentes policonsumidores de éxtasis. Utilizando un paradigma distinto de evaluación de la memoria operativa, que demanda el uso simultáneo de otras habilidades ejecutivas (por ejemplo, inhibición), Moeller et al [64] observaron un patrón de alteraciones similares en un grupo de consumidores abstinentes de éxtasis. Específicamente, sus resultados mostraron una mayor activación de las regiones del córtex prefrontal, el hipocampo, los ganglios basales y el tálamo.

### **Cannabis**

#### *Hallazgos estructurales*

El consumo de cannabis se ha asociado a deterioros más acusados en poblaciones que se inician a edades más tempranas [65] y en mayores cantidades de la sustancia [66,67]. En consonancia con la noción de vulnerabilidad asociada a la edad de inicio del consumo, Wilson et al [68] detectaron reducciones del volumen global de la sustancia gris e incrementos del volumen global de la sustancia blanca en consumidores de cannabis que habían iniciado el consumo de droga antes de los 17 años. Por otro lado, un estudio reciente en el que se aplicaron técnicas de análisis de MBV en una población de consumidores de importantes cantidades de cannabis detectó la existencia de alteraciones focales en diversas regiones cerebrales de interés [69]. Estas alte-

raciones incluyen reducciones de la densidad del tejido de la sustancia gris en el giro hipocampal e incrementos de la densidad del tejido de la sustancia blanca en el córtex parietal y temporal, el giro fusiforme y el giro parahipocampal. Estas alteraciones son consistentes con los hallazgos de estudios neuropsicológicos en consumidores de cannabis que muestran un efecto específico residual del consumo de esta sustancia sobre los mecanismos de la memoria [70].

### *Hallazgos funcionales*

Las alteraciones asociadas a los efectos residuales del cannabis se localizan de modo preferente en las regiones frontales [71-73] y en el cerebelo [72,74]. Por ejemplo, Lundqvist et al [73] detectaron reducciones significativas del flujo cerebral en el córtex prefrontal en consumidores abstinentes entre uno y tres días. Después de un período de abstinencia similar (media de 35 horas) Block et al [72] también revelaron reducciones del metabolismo del córtex prefrontal ventral y el cerebelo.

La relevancia de las alteraciones de los sistemas frontales también se ha documentado en un estudio en el que se analizaron los niveles plasmáticos de la enzima dopamina- $\beta$ -hidroxilasa (que metaboliza la dopamina) en consumidores de cannabis después de un período de tres días de abstinencia [75]. Además de intervenir de manera indirecta sobre la producción de dopamina, el cannabis interactúa preferentemente con receptores específicos CB<sub>1</sub>, que se expresan abundantemente en áreas como el hipocampo o el cerebelo, lo que explica en gran medida la importante implicación de estas áreas en las alteraciones funcionales asociadas al consumo de esta droga [72,74].

### *Hallazgos anatómicos en condiciones de activación*

En relación con la memoria operativa, diversos estudios de RMf han producido resultados contradictorios. Por ejemplo, en un estudio inicial de Yurgelun-Todd et al [76] se registró la actividad cerebral asociada a la ejecución de un grupo de consumidores de cannabis en una tarea de memoria de trabajo espacial. El grupo de consumidores mostró una reducción de la actividad en la región prefrontal dorsolateral y un incremento de la actividad del córtex cingulado anterior. Sin embargo, en un estudio posterior en el que también se empleó RMf y una tarea de memoria operativa espacial, los mismos autores obtuvieron resultados discrepantes [77]. En este caso, los consumidores de cannabis mostraron una mayor activación del córtex prefrontal dorsolateral y cingulado anterior (relacionados con la memoria operativa), pero también de otras regiones normalmente no implicadas en los procesos de memoria operativa, como los ganglios basales. En este caso, los autores hipotizaron que los consumidores de cannabis podían haber compensado las alteraciones en las regiones normalmente implicadas en la memoria operativa recurriendo a la hiperactivación de estas regiones y a la implicación de otras regiones normalmente no relacionadas con estos procesos. En contraste, otros estudios han demostrado la existencia de reducciones significativas de la activación de las áreas frontales y temporales (incluyendo el hipocampo) en respuesta a las demandas de tareas de otras modalidades de memoria, como la memoria episódica [78] y la atención [79].

Dos estudios han analizado los patrones de actividad neural asociados al rendimiento en el test de Stroop en consumidores de cannabis. Eldreth et al [80] mostraron que estos consumidores presentaban una menor activación del córtex cingulado anterior y prefrontal dorsolateral durante la condición de interferen-

cia del test de Stroop. De modo similar, Gruber y Yurgelun-Todd [81] corregistraron imágenes de RMf y tensor de difusión durante la ejecución de consumidores crónicos de cannabis en el Stroop. Los resultados del registro metabólico (RMf) mostraron que los consumidores de cannabis presentaban reducciones de la actividad del córtex cingulado anterior y prefrontal dorsolateral que se relacionaban con un incremento de los errores de comisión en la condición de interferencia. Por otro lado, los resultados del registro del tensor de difusión mostraron incrementos de la difusividad de los tractos de la sustancia blanca en áreas adyacentes al córtex frontal y cingulado.

Los resultados de los estudios de inhibición son consistentes con los resultados obtenidos en un estudio de toma de decisiones [82] en el que los consumidores de cannabis mostraron una activación inferior del córtex orbitofrontal y el córtex prefrontal dorsolateral unida a un incremento de la activación del cerebelo durante su ejecución en una tarea de toma de decisiones (*Iowa Gambling Task*). Estos datos confirman la implicación de distintas subdivisiones del córtex prefrontal y el cerebelo en las alteraciones cerebrales vinculadas al consumo de cannabis. También se han detectado alteraciones del córtex cingulado anterior y el área suplementaria motora adyacente durante la ejecución de consumidores de cannabis en tareas psicomotoras [83].

## CONCLUSIONES

Los hallazgos en consumidores de cocaína revelan alteraciones significativas y estables en diversas regiones dentro del córtex prefrontal, en la sustancia blanca subyacente y en una serie de estructuras subcorticales que incluyen las ínsulas, la amígdala y los ganglios basales. En consonancia, los estudios de imagen funcional han demostrado que estas mismas regiones muestran una actividad reducida en respuesta a las demandas de tareas de memoria operativa, inhibición y toma de decisiones. También se han observado correlaciones significativas entre el metabolismo basal de las áreas prefrontales y el rendimiento en tareas de función ejecutiva. Por tanto, las alteraciones observadas en estos estudios pueden contribuir a explicar los déficit cognitivos y motivacionales de los consumidores de cocaína. Con respecto a las alteraciones observadas en la cocaína, los consumidores de opiáceos presentan alteraciones estructurales y funcionales más leves que, además, parecen ser parcialmente reversibles en función de la abstinencia. No obstante, estos déficit pueden tener importantes repercusiones funcionales, ya que estos consumidores presentan reducciones de la actividad de diversas regiones prefrontales durante la ejecución en tareas cognitivas.

En el caso del consumo de éxtasis, las alteraciones cerebrales más consistentes se relacionan con reducciones significativas de la disponibilidad de transportadores serotoninérgicos en diversas regiones. En condiciones de activación, durante tareas de memoria episódica y memoria operativa, los consumidores de éxtasis demuestran alteraciones de los patrones de activación de áreas especializadas en estos procesos y una mayor activación de áreas habitualmente no asociadas con ellos, lo que puede reflejar mecanismos cerebrales de compensación.

Investigaciones recientes han demostrado la existencia de alteraciones morfológicas leves en grandes consumidores de cannabis y en consumidores que inician el uso de la sustancia a edades más tempranas, lo que indica un incremento de la vulnerabi-

lidad a la toxicidad de la sustancia en poblaciones adolescentes (que también se ha descrito en consumidores de éxtasis). Los consumidores de cannabis presentan importantes alteraciones funcionales en diversas áreas prefrontales, temporales y en el cerebelo, por lo que, en condiciones de activación, tienden a presentar patrones anormales de actividad en tareas cognitivas muy demandantes, incluyendo pruebas motoras, de inhibición y de toma de decisiones. Investigaciones futuras deberán abordar

la relación entre las alteraciones cerebrales y los posibles síntomas de psicosis cannábica [84].

Los resultados de neuroimagen en distintas drogas son consistentes con los hallazgos neuropsicológicos previos [1] y confirman que los procesos motivacionales (por ejemplo, de valoración de incentivos y recompensas), de memoria y de control ejecutivo deben ser objetivos clave en la rehabilitación de individuos drogodependientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Orozco C, Pérez-García M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant and opioid abuse. *Neuropsychol Rev* 2004; 14: 1-41.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004; 47: 3-13.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19: 591-611.
- Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ, Amen SL, Sanfilippo M, Hoffman RG, et al. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 2005; 28: 904-14.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2005: the state of the drugs problem in Europe. URL: <http://ar2005.emcdda.eu.int/download/ar2005-en.pdf>. [06.12.2005].
- Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 134-42.
- Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003; 19: 1095-102.
- Liu X, Matochik JA, Cadet J, London ED. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 243-52.
- Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68: 87-93.
- O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Separate and interactive effects of cocaine and alcohol dependence on brain structures and metabolites. *Addict Biol* 2001; 6: 347-61.
- Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E, et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Res* 2000; 98: 93-102.
- Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, Goldstein JM, Gastfriend DR, Elman I, et al. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron* 2004; 44: 729-40.
- Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP. Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 890-5.
- Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, et al. The incidence of T<sub>2</sub>-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1628-35.
- Lyoo IK, Streeter CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, et al. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res* 2004; 131: 135-45.
- Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Valdes I, et al. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 610-7.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzeman R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D<sub>2</sub> receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993; 14: 169-77.
- Gottschalk PC, Kosten TR. Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68: 95-104.
- Kosten TR. Pharmacotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998; 49: 133-44.
- Chang L, Ernst T, Speck O, Patel H, DeSilva M, Leonido-Yee M, et al. Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Res* 2002; 114: 65-79.
- Volkow ND, Chang L, Wang G, Fowler JS, Ding Y, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D<sub>2</sub> receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2015-21.
- Volkow ND, Chang L, Wang G, Fowler JS, Franceschi D, Sedler MJ, et al. Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 383-9.
- Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Neuropsychological correlates of drug abuse. In Kaufman MJ, ed. *Brain imaging in substance abuse: research, clinical and forensic applications*. Totowa, NJ: Humana Press; 2001. p. 199-229.
- Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, et al. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1206-14.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzeman R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997; 386: 830-3.
- Schlaepfer TE, Pearson GD, Wong DF, Marengo S, Dannals RF. PET study of competition between intravenous cocaine and [<sup>11</sup>C]raclopride at dopamine receptors in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1209-13.
- Paine TA, Dringenberg HC, Olmstead MC. Effects of chronic cocaine on impulsivity: relation to cortical serotonin mechanisms. *Behav Brain Res* 2003; 147: 135-47.
- Ke Y, Streeter CC, Nassar LE, Sarid-Segal O, Hennen J, Yurgelun-Todd DA, et al. Frontal GABA levels in cocaine dependence: a two-dimensional, J-resolved magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 2004; 130: 283-93.
- Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1642-52.
- Bolla KI, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 456-64.
- Kaufman JN, Ross TJ, Stein EA, Garavan H. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a go-no go task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003; 23: 7839-43.
- Hester R, Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence from discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci* 2004; 24: 11017-22.
- Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 2003; 19: 1085-94.
- Ersche KD, Fletcher PC, Lewis SJG, Clark L, Stocks-Gee G, London M, et al. Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine- and opiate-dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 612-23.
- Aasly J, Storsaeter O, Nilsen G, Smevik O, Rinck P. Minor structural brain changes in young drug abusers. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 210-4.
- Amass L, Nardin R, Mendelson JH, Teoh SK, Woods BT. Quantitative magnetic resonance imaging in heroin- and cocaine-dependent men: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1992; 45: 15-23.
- Kish SJ, Kalasinsky KS, Derkach P, Schmunk GA, Guttman M, Ang L, et al. Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 561-7.
- Pezawas LM, Fischer G, Diamant K, Schneider C, Schindler SD, Thurnher M, et al. Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry Res* 1998; 83: 139-47.
- Rose JS, Branchey M, Buydens-Branchey L, Stapleton JM, Chasten K, Werrell A, et al. Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res* 1996; 67: 39-47.
- Pezawas LM, Fischer G, Podreka I, Schindler S, Brücke T, Jagsch R, et



- al. Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 67-73.
41. Danos P, Kasper S, Grunwald F, Klemm E, Krappel C, Broich K, et al. Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 194-9.
42. Gerra G, Calbani B, Zaimovic A, Sartori R, Ugolotti G, Ippolito L, et al. Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid addicts. *Psychiatry Res* 1998; 83: 117-26.
43. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Hitzemann RJ, Pappas NS, et al. Dopamine D<sub>2</sub> receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 174-82.
44. Kaufman MJ, Pollack MH, Villafuerte RA, Kukes TJ, Rose SL, Mendelson JH, et al. Cerebral phosphorus metabolite abnormalities in opiate-dependent polydrug abusers in methadone maintenance. *Psychiatry Res* 1999; 90: 143-52.
45. Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ, Siegle GJ, Braver TS, Barch DS, et al. Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 531-7.
46. Lee TM, Zhou WH, Luo XJ, Yuen KS, Ruan XZ, Weng XC. Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: a fMRI study. *Neurosci Lett* 2005; 382: 211-6.
47. Fishbein DH, Eldreth DL, Hyde C, Matochik JA, London ED, Contoreggi C, et al. Risky decision-making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 23: 119-36.
48. Cowan RL, Lyoo IK, Sung SO, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, et al. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72: 225-35.
49. Daumann J, Fischermann T, Pilatus U, Thron A, Moeller-Hartman W, Gouzoulis-Mayfrank E. Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neurosci Lett* 2004; 362: 113-6.
50. Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, José-Melchor R, et al. Effects of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 2000; 98: 15-28.
51. Buchert R, Obrocky J, Thomasius R, Valterlein O, Petersen K, Jenicke L, et al. Long-term effects of ecstasy abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 889-97.
52. Obrocky J, Schmoldt A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett* 2002; 127: 285-97.
53. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ('ecstasy') on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352: 1433-7.
54. Taffe MA, Davis SA, Yuan J, Schroeder R, Hatzidimitriou G, Parsons LH, et al. Cognitive performance of MDMA-treated rhesus monkeys: sensitivity to serotonergic challenge. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 993-1005.
55. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, De Wolff FA, Van den Brink W, Heeten GJ, et al. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy'): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 901-6.
56. Thomasius R, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Zapletalova P, Wartberg L, et al. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 85-96.
57. Buchert R, Thomasius R, Wilke F, Petersen K, Nebeling B, Obrocky J, et al. A voxel-based PET investigation of the long-term effects of 'ecstasy' consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1181-9.
58. McCann UD, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews WB, Ravert HT, et al. Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [<sup>11</sup>C]McN5652 and [<sup>11</sup>C]DASB. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1741-50.
59. Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Henke K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Memory-related hippocampal dysfunction in polydrug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 607-11.
60. Daumann J, Fimm B, Willmes K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16: 479-87.
61. Daumann J, Schnitker R, Weidemann J, Schnell K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Neural correlates of working memory in pure and polyvalent ecstasy (MDMA) users. *Neuroreport* 2004; 15: 1983-7.
62. Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 349-55.
63. Jacobsen LK, Menci WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ('ecstasy') users: possible relationship to neurotoxic effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 383-90.
64. Moeller FG, Steinberg JL, Dougherty DM, Narayana PA, Kramer LA, Renshaw PF. Functional MRI study of working memory in MDMA users. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 177: 185-94.
65. Pope Jr HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003; 69: 303-10.
66. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59: 1337-43.
67. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Pérez-García M. Differential effects of MDMA, cocaine and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav* 2005; 30: 89-101.
68. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* 2000; 19: 1-22.
69. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend* 2005; 77: 23-30.
70. Grant I, González R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta analytic review. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 679-89.
71. Amen DG, Waugh M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *J Psychoactive Drugs* 1998; 20: 209-14.
72. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport* 2000; 11: 749-53.
73. Lundqvist T, Jönsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 437-43.
74. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996; 67: 29-38.
75. Markianos M, Stefanis C. Effects of acute cannabis use and short-term deprivation on plasma prolactin and dopamine-beta-hydroxylase in long-term users. *Drug Alcohol Depend* 1982; 9: 251-5.
76. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Hanson RA, Baird AA, Renshaw P, Pope HG. Residual effects of marijuana use: a fMRI study. Proceedings of the 60th annual scientific meeting of the college on problems of drug dependence. *NIDA Res Monogr* 1999; 179: 78.
77. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176: 239-47.
78. Block RI, Erwin WJ, Ghoneim MM. Chronic use and cognitive impairments. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 491-504.
79. O'Leary DS, Block RI, Koeppe JA, Flaum M, Schultz SK, Adreassen NC, et al. Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 802-16.
80. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2004; 23: 914-20.
81. Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 23: 107-18.
82. Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2005; 26: 480-92.
83. Pillay SS, Rogowska J, Kanayama G, Jon DI, Gruber S, Simpson N, et al. Neurophysiology of motor function following cannabis discontinuation in chronic cannabis smokers: a fMRI study. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76: 261-71.
84. Iversen L. Long-term effects of exposure to cannabis. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 69-72.



*NEUROIMAGING AND DRUG ADDICTION: NEUROANATOMICAL  
CORRELATES OF COCAINE, OPIATES, CANNABIS AND ECSTASY ABUSE*

**Summary.** Introduction. *Drug abuse is related to neurocognitive alterations linked to the functioning of several areas of the brain. The application of advanced neuroimaging techniques has allowed important advances to be made in research being conducted on why stable disorders are produced in the brain mechanisms responsible for the cognitive processes and on determining exactly what mechanisms drugs of abuse are involved in.* Aim. *To discuss the evidence available regarding the existence of alterations in the brains of consumers of the most prevalent drugs of abuse in western societies, that is, cocaine, opiates, ecstasy and cannabis.* Development. *We review the main neuroimaging studies that have detected alterations in the brain structure and functioning of drug abusers. Likewise, we also discuss the findings from functional neuroimaging studies that have analysed patterns of brain activation associated to specific cognitive operations, such as memory or the executive functions.* Conclusions. *Drug abusers present significant alterations in extensive areas of the cortex (especially in the frontal and temporal cortex), subcortex (amygdala, hippocampus and insular cortex) and basal regions (striatum). These alterations are associated with abnormal patterns of activation during cognitive memory tasks, inhibition and decision-making. Cocaine abusers present more pronounced and generalised alterations in the brain. By combining neuropsychological and neuroimaging findings it has been shown that the motivational, memory and executive control processes can play a key role in rehabilitating drug addicts.* [REV NEUROL 2007; 44: 432-9]

**Key words.** *Drug addiction. Executive functions. Frontal cortex. Functional magnetic resonance imaging. Neuroimaging. Positron emission tomography.*

# Semillas psicoactivas sagradas y sacrificios rituales en la cultura Moche

F.J. Carod-Artal, C.B. Vázquez-Cabrera

## SEMILLAS PSICOACTIVAS SAGRADAS Y SACRIFICIOS RITUALES EN LA CULTURA MOCHE

**Resumen.** Introducción. Los hallazgos arqueológicos han confirmado la existencia de sacrificios humanos rituales representados en cerámicas de la cultura Moche (100-750 d. C.) del norte de Perú, que hasta hace poco se consideraban narraciones mitológicas. Revisamos los datos arqueológicos y etnohistóricos sobre los sacrificios moche, y tratamos de identificar las semillas y las plantas con propiedades psicoactivas empleadas durante tales ritos. Desarrollo. Los datos etnohistóricos procedentes de diversas crónicas del Nuevo Mundo del siglo XVI indican que las semillas de hamala (de la especie *Nectandra*) eran empleadas por sus propiedades analgésicas, sedantes, narcóticas y anticoagulantes, y que el chamico o estramonio embriagaba a quien lo tomaba. Existieron dos tipos de rituales moche: los sacrificios como ofrendas a la divinidad y los castigos ejemplares. Se practicó el acto de degollar, el desmembramiento y el sacrificio por despeñamiento en las montañas. El sacrificio moche formaba parte de un complejo y elaborado ritual: la captura de los prisioneros, su desfile atados con sogas en el cuello, la entrega de ofrendas, la preparación de los oficiantes y del pueblo, la consumación del sacrificio y la presentación de la sangre en una copa al sacerdote. Los sacrificios humanos formaban parte de las ceremonias propiciatorias de culto a la divinidad para favorecer la fertilidad humana, las buenas cosechas y mantener la abundancia de agua para la irrigación de los valles. Conclusiones. Las propiedades terapéuticas de las semillas de la especie *Nectandra* favorecieron su empleo en los sacrificios rituales moche. Su uso probablemente se asoció con el estramonio y el cactus de san Pedro, cuyos extractos son ricos en alcaloides alucinógenos. [REV NEUROL 2007; 44: 43-50]

**Palabras clave.** Antropología médica. Estramonio. Moche. *Nectandra*. Perú. Sacrificios humanos.

## INTRODUCCIÓN

Las principales crónicas de la historia del Nuevo Mundo hablaban sobre sacrificios humanos entre los aztecas y los incas. Sin embargo, su origen puede ser mucho más antiguo en las culturas andinas y remontarse a más de 3.000 años de antigüedad. Los hallazgos arqueológicos han confirmado, en los últimos años, la existencia de sacrificios rituales en la cultura Moche, en el norte de Perú. Hasta ese momento las escenas de sacrificios representadas en las cerámicas moche habían sido interpretadas como de carácter mítico [1]. Para llevar a cabo semejantes rituales fue necesario actuar sobre la mente de los sujetos con el fin de controlar su ansiedad, el dolor y la percepción de la realidad. Ciertas plantas psicotrópicas que incluyen el estramonio, la vilca, el cactus de san Pedro, la hoja de la coca y las semillas de *Nectandra* sp. (conocidas vulgarmente con el nombre de hamala) formaron parte de estos complejos rituales [2,3].

Los datos etnohistóricos procedentes de diversos cronistas del siglo XVI indican que las semillas de hamala fueron empleadas en esa época por sus propiedades analgésicas, sedantes, nar-

cóticas y anticoagulantes [4,5]. El objetivo de este trabajo es revisar los datos arqueológicos y etnohistóricos sobre los sacrificios humanos rituales realizados por la cultura Moche del norte de Perú, e identificar las semillas y plantas con propiedades psicoactivas empleadas durante tales ritos. Para ello revisamos las colecciones de cerámica moche del Museo Arqueológico Sicán de Ferreñafe, Museo Arqueológico Nacional Brüning y Sipán de Lambayeque, y los Museos Cassinelli y Arqueológico de Trujillo, en Perú, y visitamos en 2005 los centros ceremoniales de Sechín y Chavín, y la huaca de la Luna.

## LA CULTURA MOCHE Y SU ENTORNO MEDIOAMBIENTAL

La civilización Moche o Mochica es una cultura precolombina que se desarrolló en el norte de Perú durante los años 100-750 d. C. [6]. Previamente surgieron otras culturas en el norte peruano, como la Cupisnique en el período Horizonte Temprano (800-200 a. C.), la cultura Salinar en el período Intermedio Temprano (400-100 a. C.) y la cultura Gallinazo (100 a. C.-200 d. C.). Esta última coexistió en su parte final con los moche; sus construcciones muestran el desarrollo de ciudades fortificadas para protegerse de grupos invasores andinos procedentes de las tierras altas del este.

El norte del Perú es una región árida y seca, con un desierto costero que ocupa una franja entre el litoral del océano Pacífico y las montañas de los Andes. Los moche se expandieron, a lo largo de seis siglos, desde el valle del río Moche hasta ocupar un área de influencia de unos 600 km de longitud en el norte de Perú, desde Piura y la frontera con Ecuador hasta el valle de Nepeña, a unos 200 km al norte de Lima [7].

La civilización Moche se caracterizó por un desarrollo extraordinario de la metalurgia, la producción masiva de cerámica mediante moldes y una arquitectura monumental en adobe de templos y palacios (sus restos se llaman en la actualidad 'hua-

Aceptado tras revisión externa: 12.09.06.

Servicio de Neurología. Hospital Sarah. Red Sarah de Hospitales de Rehabilitación. Brasília DF, Brasil.

Correspondencia: Dr. Francisco Javier Carod Artal. Servicio de Neurología. Hospital Sarah Centro. Red Sarah de Hospitales de Rehabilitación. SMHS quadra 501, conjunto A. CEP 70330-150. Brasília DF, Brasil. E-mail: javier@sarah.br

Agradecimientos. Al arqueólogo Carlos Elera, director del Museo Arqueológico Sicán de Ferreñafe; a José Cassinelli Mazzei, director y creador del Museo Arqueológico Cassinelli de Trujillo; al arqueólogo Carlos Wester la Torre, director del Museo Arqueológico Nacional Brüning de Lambayeque; a los arqueólogos Marco Fernández Manayalle y Jorge Centurión Centurión, y al restaurador Segundo González, del Museo Arqueológico Nacional Brüning, de Perú, por la ayuda prestada y por las facilidades que nos proporcionaron para tener acceso al material iconográfico y arqueológico de los museos.

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Aia-paec, el dios decapitador Moche. Huaca de la Luna, Trujillo, Perú.

cas'). Los moche crearon una sociedad compleja y estratificada con una clase sacerdotal, guerreros, artesanos, mercaderes, campesinos y pescadores. Su principal centro urbano surgió en el valle del río Moche, al lado del cerro Blanco, una montaña sagrada a cuyo lado construyeron las huacas o templos del Sol y de la Luna. La huaca del Sol es la pirámide truncada de adobe y barro más grande del Nuevo Mundo, que se encuentra aún en las fases iniciales de excavación y que llegó a alcanzar 50 m de altura. La huaca de la Luna tiene una longitud estimada de 290 × 210 m.

Los moche se asentaron en los valles situados entre el mar y los Andes. Desarrollaron la irrigación artificial desviando el agua de los ríos que se originan en los Andes con un amplio sistema de canales, algunos de los cuales todavía se usan en el valle de Chicama. Ello les permitió crear una agricultura altamente productiva en una zona tan árida y obtener ricas cosechas de patatas, alubias, tomates, calabazas, cacahuets y maíz, entre otros. Estos vegetales aparecen representados en sus cerámicas. La dieta se complementaba con la pesca, que se realizaba en barcas de paja llamadas caballitos de totora, que hoy en día aún se usan por los pescadores locales.

Como consecuencia del perfeccionamiento de las técnicas agrícolas y de la construcción de nuevos sistemas de irrigación y canales, aparecieron con el tiempo excedentes agrícolas, un gran crecimiento demográfico y, paulatinamente, el desarrollo de numerosos estados regionales mochica. Así se produjo la expansión desde el valle de Moche hacia los valles sureños de Virú y Huarney, en los períodos Moche II y III (200-400 d. C.), y posteriormente hacia la costa norte de Lambayeque y Piura en el período Moche V (600 d. C.) [7]. En la actualidad se desconoce si los moche estaban constituidos como un estado centralista, una confederación de ciudades-estado o una serie de estados regionales feudales autónomos.

Los moche no desarrollaron la escritura; sin embargo, tenemos una visión amplia de su cultura gracias a su arte. Su iconografía y las numerosas representaciones en cerámica retratan los principales aspectos de la sociedad Moche, que incluyen escenas de caza, pesca, recolección, fauna y flora, cultos, personajes, enfermedades y actos rituales [8-12]. Los estudios iconográficos de las pinturas y cerámicas moche, finamente pintadas y trabajadas, muestran representaciones de combates de guerre-



**Figura 2.** Pared de la pirámide de la huaca de la Luna, donde se muestra en un friso a los prisioneros siendo llevados para el altar del sacrificio.

ros en lucha cuerpo a cuerpo y el sacrificio de los guerreros cautivos por deidades de carácter antropomórfico entre las que destaca la divinidad principal, el Aia-paec o dios decapitador [13] (Fig. 1). En ocasiones también aparecen sacrificios que suceden en las montañas (despeñamientos) o en las islas de guano.

Las excavaciones arqueológicas realizadas en la última década en Sicán y Sipán (correspondientes a túmulos del año 300 d. C.) han descubierto tumbas de grandes personajes ataviados de modo semejante a las divinidades antropomorfas representadas en las cerámicas. En la tumba del señor de Sipán se han encontrado vestimentas, más de mil piezas de cerámica y numerosos atuendos de oro (coronas, brazaletes, anillos, collares, yelmos, cetros ceremoniales, pectorales, estandartes, protectores coxales, narigueras o anillos colgantes de oro de la nariz). Destacan por sus detalles y sofisticación los collares de oro en forma de cacahuets y arañas tejedoras. Por su importancia y por la riqueza en objetos de oro, el hallazgo de la tumba del señor de Sipán es el descubrimiento arqueológico más importante del siglo XX en Sudamérica y se ha comparado con la tumba del faraón egipcio Tutankamón.

Durante mucho tiempo se sabía de rituales de sacrificios humanos, que aparecían pintados en las cerámicas moche y en las paredes de barro de las principales pirámides y huacas, a modo de frisos, pero se ignoraba si eran representaciones de relatos épicos y mitológicos o si se trataba de escenas reales. Los muros de adobe de la huaca de la Luna están decorados con pinturas murales policromas que representan sacerdotes, actividades rituales, guerreros vencidos que van camino del sacrificio y deidades moche (Fig. 2). Otros estudios arqueológicos recientes han confirmado la existencia de sacrificios humanos entre los moche [1,14,15]. El hallazgo en las huacas de la Luna y Perro Viejo de varias docenas de esqueletos de adultos jóvenes brutalmente sacrificados ha demostrado que las representaciones de las cerámicas fueron sucesos reales y no mitológicos.

Las escenas rituales y de sacrificio aparecen con mayor frecuencia en las cerámicas del período Moche III y IV. Los datos arqueológicos nos hablan del hundimiento de la civilización en la fase Moche V como consecuencia de la progresiva destrucción de los sistemas de irrigación tras una serie de levantamientos tectónicos y la formación de dunas de arena. Durante los años 563 y 594 d. C. hubo una sequía grave en el norte de Perú,



**Figura 3.** Cerámica de la cultura Moche, donde se aprecia un personaje con una amputación ritual del pie derecho. Museo Arqueológico Nacional Brüning, Lambayeque, Perú.

seguida de frecuentes inundaciones entre los años 602 y 635 d. C. debidas a la corriente del Niño. El Niño es una corriente marina cálida que alcanza las costas del norte de Perú en diciembre y enero en lugar de la corriente fría de Humboldt. Su nombre hace referencia a su aparición en el día de Navidad, nacimiento del niño Jesús. La corriente del Niño provoca cíclicamente cambios climáticos drásticos, con lluvias torrenciales e inundaciones en esa zona.

El riesgo de desestabilización de la sociedad Moche por revueltas y hambrunas, debidas a estos cambios climáticos, creó una situación de

crisis social que sólo podía frenarse mediante una respuesta de los jefes sacerdotes en forma de sacrificios humanos para la divinidad [16,17].

### CONTEXTO DE LA CEREMONIA DEL SACRIFICIO

Existe una escena que se repite con inusitada frecuencia en la iconografía moche pintada en las cerámicas, que ha sido llamada la 'ceremonia del sacrificio' [9,10]. En la parte superior de esta escena aparece un jefe sacerdote, ataviado con un casco cónico y un adorno de oro en la nariz (llamado nariguera), recibiendo una copa llena de sangre de un hombre-pájaro o sacerdote-pájaro, que es en realidad un sacerdote ataviado con atributos de la divinidad. Una sacerdotisa y un sacerdote-felino también participan en la ceremonia. Las escenas secundarias muestran la presencia de dos cautivos heridos que tienen sus gargantas seccionadas por otros oficiantes, quienes están recogiendo su sangre en vasos sagrados. En Sipán se han hallado las tumbas de jefes sacerdotes que contienen vestimentas y adornos semejantes a los de los sacerdotes y jefes guerreros de la ceremonia del sacrificio [18]. El acto de entrega de la sangre suponía un acto simbólico y ritual de culto a la fertilidad agrícola y humana, para asegurar buenas cosechas y el crecimiento de la población.

Los sacrificios humanos podían suceder en contextos diferentes. El más sorprendente aparece en los entierros de individuos de la élite moche (gobernantes, reyes y jefes sacerdotes) que murieron de muerte natural. En sus tumbas se han encontrado esqueletos de mujeres jóvenes, esposas o concubinas que fueron sacrificadas ritualmente para acompañarlos en la otra vida. Probablemente fueron sedadas o envenenadas, pues en ellas no se observan señales de violencia. Este tipo de sacrificio de mujeres jóvenes se ha encontrado en la huaca de Santa Cruz en el valle de Virú, en el sitio de Pacatnamú en el valle de Jequetepeque y en las tumbas I y II de Sipán. En las tumbas de Sipán, junto a las mujeres aparecen guardianes a los que se les amputó ritualmente uno de sus pies, para así guardar eterna y simbólicamente a sus señores [18]. Se sabe que las amputaciones rituales de brazos, piernas y pies eran comunes entre los moche [19] (Fig. 3).

Un segundo contexto corresponde a los sacrificios de guerreros jóvenes, como los encontrados en las excavaciones del período Moche IV de la huaca de la Luna. El análisis osteológico demostró que las gargantas de estas víctimas habían sido cortadas y que muchas tenían señales de traumatismo craneoencefálico grave. Sus restos tenían huellas de miasis en los torsos, lo que indica que no fueron enterrados de modo inmediato. Algunas efigies y cerámicas fueron rotas ritualmente sobre los cuerpos. Estos sacrificios se realizaron durante los fenómenos climáticos del Niño en un intento de que las divinidades parasen las devastadoras lluvias e inundaciones [20]. Muchas de estas víctimas muestran evidencias de fracturas de huesos largos y del cráneo (frontal y huesos de la nariz) en fase de curación, lo que ha hecho pensar que se trataba de guerreros profesionales.

Probablemente existieron dos tipos de rituales en la sociedad Moche: los sacrificios como ofrendas a la divinidad y los sacrificios como castigos ejemplares. Se piensa que los castigos sucedieron en sujetos cuyos esqueletos muestran huellas de tortura y desmembramiento de brazos. Los sacrificios rituales se observan en esqueletos que están completos, pero con huellas de haber sido degollados y descarnados, respetando los tendones para mantener un esqueleto articulado. Se sabe que en ocasiones los moche realizaban danzas rituales, donde los danzariños portaban sobre sus hombros esos esqueletos articulados.

En la huaca de la Luna, uno de los principales centros ceremoniales moche, se han encontrado más de 60 esqueletos de jóvenes que fueron sacrificados hacia el año 500 d. C. El análisis osteológico ha mostrado lesiones óseas en proceso de cicatrización, mientras que en otros esqueletos se observan evidencias de mutilación, desmembramiento y descarnamiento de los músculos [14]. Algunos estudios de biodistancia sugieren que las personas sacrificadas eran genéticamente distantes. Así, se han analizado los rasgos dentarios no métricos de las dentaduras de los esqueletos humanos recuperados de los sacrificios de la huaca de la Luna. Esto nos indica que los sujetos no fueron sacrificados tras una batalla ritual y que podría tratarse de guerreros enemigos capturados [15].

El sacrificio por castigo puede observarse en algunas cerámicas donde se muestran sujetos amarrados y expuestos a los buitres (*Coragyps atratus*), así como individuos desmembrados y decapitados. El desmembramiento parece haber sido un hecho común; algunas evidencias arqueológicas más antiguas muestran que ya se practicaba en culturas anteriores como la Sechín, que explicaremos más adelante. Se sabe que ciertas partes de cuerpos humanos (huesos, mandíbulas, cabezas trofeo, etc.) acompañaban con frecuencia las sepulturas de individuos moche de alto rango. Así, se han encontrado osamentas enterradas en tumbas íntegras con la mandíbula, los brazos y el húmero ausentes. También se han identificado cortes rituales en el cuerpo y en los huesos (el húmero y el fémur) de sujetos sacrificados. Algunos cráneos moche cuidadosamente enterrados no tienen mandíbula; ésta pudo tener un valor simbólico, cuyo equivalente cultural en la sociedad medieval europea podría haber sido el culto a las reliquias y los huesos de santo.

Mención especial merecen los sacrificios humanos llevados a cabo en el contexto de las montañas, a diferencia de los anteriores que fueron realizados en los templos. La relación de los moche con los cerros y montañas sagradas es intrínseca a la cultura andina. Muchas huacas y templos se construyeron bajo la protección de las montañas consideradas sagradas. En las cerámicas que muestran este ritual aparece la divinidad principal,





**Figura 4.** Acto de recogida de la sangre en un sujeto sacrificado mediante un corte en el cuello. Museo Cassinelli, Trujillo, Perú.

Aia-paec, acompañada de varios asistentes que observan el despeñamiento de un sujeto. Probablemente, la insistencia iconográfica en esta escena nos dice que el sacrificio por despeñamiento se realizó en un lugar particular de la montaña, delante de una numerosa asistencia; posteriormente el cuerpo pudo ser desmembrado. La colina que aparece en esas cerámicas tiene la forma del cactus alucinógeno de san Pedro. En ellas se observa cómo a partir de los cabellos de la víctima fluye un líquido, que simboliza el agua descendiendo de los Andes y que llena los ríos y los canales de irrigación. Algunos antropólogos piensan que éste sería un sacrificio propiciatorio ejecutado al inicio de la estación de las lluvias para asegurarse la abundancia de las cosechas y conseguir el agua de las montañas, para mantener el sistema de irrigación de los moche en una zona tan desértica. El agua de los Andes sería una sustancia vital de los ancestros, una parte de ellos mismos que se liberaría a cambio de la sangre distribuida por la comunidad en los sacrificios.

#### ANTROPOLOGÍA DEL SACRIFICIO HUMANO MOCHE Y RITUAL DE ENTREGA DE LA SANGRE

Existen tres modelos antropológicos que intentan explicar el origen de los sacrificios humanos entre los moche: 1) se trataría de batallas rituales cuerpo a cuerpo, donde los participantes y las víctimas serían miembros moche que se prepararían para ser víctimas, ofrendadas para la divinidad y/o para ritos de fertilidad; 2) el segundo modelo se basa en la expansión política y territorial del pueblo moche, con guerras de expansión con sus vecinos del Sur y del Este; ello implica que los prisioneros sacrificados procederían de campañas de guerra o de la conquista de pueblos no moche; 3) en el tercer modelo, las víctimas procederían de áreas moche culturalmente semejantes, pero independientes; se trataría de guerreros moche enemigos que fueron capturados durante escaramuzas [15,21].

Se piensa que el sacrificio formaba parte de un complejo y elaborado ritual, que se iniciaría con la batalla ritual o de conquista con el fin de capturar prisioneros, se seguiría del desfile en el templo de los prisioneros atados con sogas en el cuello, la entrega de ofrendas a la divinidad, la preparación de los sacerdotes, los oficiantes y el pueblo para finalmente consumir el sacrificio y presentar la sangre en una copa al señor o a la divinidad moche.



**Figura 5.** Personaje sacrificado. Cultura Sechin, Período Formativo, 1500 a. C.

Como ya hemos comentado, se especula con el origen de los prisioneros. Ya que en la época de los estados regionales los moche formaron señoríos de carácter expansionista, una parte de los prisioneros pudo conseguirse mediante campañas de conquista. Ello explica el elevado porcentaje de traumatismos y fracturas encontrados en los sujetos sacrificados; el objetivo principal del combate moche podría haber sido la captura de prisioneros. La forma en que las víctimas fueron asesinadas y dispuestas habla de la falta de respeto hacia los enemigos. Según esta hipótesis, los guerreros sacrificados podrían ser enemigos y no miembros de la población local que participasen en una ceremonia o batalla ritual.

Sin embargo, una parte de los prisioneros pudo obtenerse a través de batallas rituales entre miembros de la misma sociedad, lo que explicaría la naturaleza del combate uno contra uno representado en las cerámicas. Las descripciones de guerreros moche con una vestimenta muy elaborada son comunes en el arte moche. Los sujetos que participan en los combates parecen estar vestidos de modo similar y portan armas semejantes (porras y lanzas), que son indistinguibles de los moche. Existen datos etnográficos y etnohistóricos de los pueblos andinos contemporáneos que apoyan en parte esta hipótesis. En la época inca ya existían luchas rituales entre guerreros y jóvenes incas en Cuzco. En la actualidad, todavía existen ejemplos de batallas y peleas rituales llamadas *tinkus* entre las comunidades de campesinos de los Andes de Perú y Bolivia, que se reúnen anualmente para pelearse en honor a la Pachamama. Estas luchas son muy reales –en ocasiones alguna persona fallece por los golpes recibidos– y pretenden favorecer la fertilidad agrícola de los campos.

Por las imágenes representadas en las cerámicas moche, se sabe que los vencidos eran despojados de sus armas y vestimentas, amarrados con una soga al cuello y maniatados. Posteriormente, vencedores y vencidos desfilaban por el templo principal. Los prisioneros no eran sacrificados inmediatamente, pues era necesaria su preparación para el sacrificio, que a veces se demoraba días o semanas. Esto se sabe porque alguno de los prisioneros llegó a curar de sus heridas y fracturas durante la espera del sacrificio. También se piensa que debió de existir una auténtica preparación psicológica para el sacrificio ritual. Extractos con semillas de *Nectandra* sp., *Datura stramonium* y cactus de san Pedro, rico en mescalina, se usaron para conseguir un efecto narcótico, analgésico y alucinógeno entre los prisioneros destinados



**Figura 6.** Imagen de la cabeza de un individuo. Templo principal de Sechín. Obsérvese la imagen simbólica de la salida de sangre por las fosas nasales. Período Formativo, 1500 a.C.

al sacrificio. Los prisioneros eran guardados en recintos especiales, adoctrinados y orientados espiritualmente por chamanes y sacerdotes moche. Las personas encargadas de ofrendar y proporcionar las pócimas alucinógenas y narcóticas, para predisponer a los sujetos a su inmólación, eran sacerdotisas.

Los sujetos eran sacrificados con un *tumi*, o cuchillo ceremonial, mediante una sección de los vasos cervicales. El análisis de los cuerpos vertebrales de los sujetos sacrificados ha mostrado incisiones hechas con este tipo de cuchillos en el nivel cervical C2-C3. El acto ceremonial más importante no era el degollamiento de las víctimas (Fig. 4), sino la presentación de su sangre en una copa al gobernante y a la divinidad moche. Las semillas sagradas empleadas (el *ulluchu* y las *hamalas*) tenían un cierto efecto anticoagulante. El polvo de estas semillas se mezclaba con la sangre derramada de los sacrificados para mantenerla líquida y entregarla en la copa al señor. Se piensa que el acto de degollar no sería público; sí lo era en cambio el acto ritual de la ofrenda de la copa tras recoger toda la sangre en un vaso ritual. Una sacerdotisa llevaba la sangre del sacrificado y la presentaba ante un personaje de alto rango, probablemente el gobernador o el señor sacerdote moche, quien o bien bebía la sangre o bien vertía el contenido de la copa sobre la tierra a modo de ofrenda ritual.

## REGISTROS ARQUEOLÓGICOS Y ETNOHISTÓRICOS SOBRE EL SACRIFICIO ANDINO

La cultura de los sacrificios rituales perduró en el tiempo hasta la época de los incas. Cuando la civilización Moche desapareció, una nueva influencia cultural creció al norte de Perú: la cultura Sicán o Lambayeque (750-1250 d. C.). En esta cultura se ha documentado arqueológicamente, en el Santuario Cerrillos, el sacrificio humano principal u ofrenda humana de menor edad registrada en el área andina; se trata de los restos de una niña de 2 a 4 años de edad. Junto a ella se encontraron 32 osamentas humanas, en las que se han identificado huellas de cortes en las vértebras cervicales, clavículas y costillas, numerosos objetos metálicos de cobre en miniatura, decenas de conchas *Spondylus princeps*, algunas de ellas con sartas de semillas de *Nectandra* sp. Esta evidencia arqueológica apoya los registros de los primeros cronistas españoles que recogieron noticias sobre sacrificios humanos llevados a cabo por los incas.



**Figura 7.** Guerrero Sechín. Centro ceremonial Sechín. Período Formativo, 1500 a.C.

Se sabe que algunos niños y adolescentes fueron sacrificados ritualmente en la época Inca en regiones de alta montaña (en ocasiones a 5.000 o 6.000 m de altitud) y enterrados al pie de cerros, volcanes y montañas. Un ejemplo es el caso de Juanita, 'la doncella de Ambato', una niña inca sacrificada al pie del volcán o nevado Ambato, en Arequipa, centro de Perú, cuya momia íntegra fue encontrada en ese volcán [22]. Según una tradición inca, algunas familias enviaban voluntariamente al Inca a uno de sus hijos para ser sacrificado a la divinidad y conseguir así mejores cosechas y gran consideración social. Este rito recibía el nombre de *Capacocha* [23].

Sin embargo, los primeros vestigios de sacrificios humanos en las culturas andinas proceden de los centros ceremoniales de Sechín y Chavín de Huántar, en el 1500 a. C. En los muros del templo principal de Sechín pueden observarse esculpidas las imágenes de guerreros sechín y prisioneros. En este centro ceremonial se aprecian escenas muy impactantes de cabezas decapitadas, piernas y miembros amputados y desarticulados, y sujetos a quienes se les cortaba la lengua, el cuero cabelludo o los ojos (Figs. 5, 6 y 7). En todo caso, era un claro mensaje para la aceptación del orden social establecido en los diversos grupos sociales y étnicos dependientes del poder de Sechín.

Las escenas de Sechín no son solamente una referencia a la guerra, pues probablemente lo que se seguía después era la canibalización de los vencidos. En Chavín de Huántar y en los estudios de la época precerámica o período Arcaico Tardío se encuentran restos de seres humanos que fueron comidos por otros seres humanos. En la galería de las ofrendas de Chavín [24] se han encontrado restos óseos de al menos 21 personas diferentes, junto con otros presentes gastronómicos como carne de venados, camélidos, aves y peces dispuestos en forma de platos. Los

huesos humanos habían sido cortados, cocidos o asados del mismo modo que la carne animal. Probablemente, la práctica del canibalismo duró desde Chavín hasta la época Moche en Perú. También se encuentran noticias sobre canibalismo ritual en Sudamérica en el siglo XVI entre los indios Pastos y otros grupos del valle del Cauca de Colombia, los Tupí y Tupinambá de Brasil y los araucanos de Chile, entre otros.

## SEMILLAS RITUALES

### *Nectandra* y ulluchu

Se han encontrado diversas semillas sagradas en los ritos funerarios y en tumbas de personajes de la elite moche; por ejemplo, restos de semillas de *hamala* (*Nectandra* sp.) en diversos enterramientos, ajuares funerarios y tumbas de sujetos sacrificados de la época Moche (Fig. 8). Los principales contextos arqueológicos han sido las huacas del Sol y la Luna, situadas en Trujillo, que fueron los principales centros ceremoniales, espirituales y de poder moche [25]. Las semillas de *Nectandra* sp. estaban depositadas en conchas marinas de *Spondylus*, un molusco procedente de Ecuador que tenía un carácter sagrado. Se piensa que las semillas de *Nectandra* tuvieron un carácter de ofrenda y se usaron en diversas ceremonias rituales.

Además de los restos vegetales, se han hallado semillas de *hamala* hechas de cerámica, que tienen una perforación central para ser usadas como collar a modo de adorno. También se han encontrado representaciones iconográficas de semillas psicoactivas en diversas cerámicas moche, en las que se observan personajes que portan en el cuello o en las manos collares y diversas sartas de semillas de *hamala*. Algunos de ellos, por la vestimenta, son personajes de alto rango, sacerdotes y miembros de la elite moche. La mayoría de las vasijas corresponden a la fase Moche IV. Los principales personajes asociados a estas semillas son antropomorfos, portan un manto largo y sostienen diversos accesorios característicos de los sacerdotes moche en rituales funerarios y curativos, como la chungana o sonajero y la calabaza (Fig. 9). Habitualmente se muestran algunas características relacionadas con la principal divinidad moche, el dios decapitador Aia-paec, que incluyen los rasgos felinos y la presencia de colmillos y cinturones de serpientes. En ocasiones los personajes que portan semillas de *Nectandra* tienen una malformación facial congénita, sugestiva de labio leporino [26,27].

En la época colonial del siglo XVI, las semillas de *Nectandra* sp. recibían el nombre de *ishpingo*; en la actualidad las conocemos con el nombre de *hamalas*. Diversos cronistas de esa época describieron alguno de los usos de *Nectandra*. Así, Pablo José de Arriaga, en su tratado *Extirpación de la idolatría del Perú* del año 1621, relata que '[...] es un fruto pequeño y seco con almendras redondas, con un olor muy intenso, aunque no particularmente bueno. Se consigue de los [indios] chachapoyas, y se dice que es muy medicinal [...]' [4]. Las semillas en polvo se mezclaban con chicha, bebida fermentada de maíz usada por la elite inca, se ofrecían en las huacas y templos, y provocaban diversos efectos: '[...] beben la demás los hechiceros, y les vuelve como locos [...]'. En otros registros etnohistóricos, como los escritos de fray Bernabé Cobo (*Historia del nuevo Mundo*, 1653) se cita que '[...] Los polvos desta yerba, mezclados con polvo de incienso y dados en vino, hace no sentir los tormentos por rigurosos que sean [...]' [5].

Diversos estudios etnofarmacológicos actuales indican que existen principios psicoactivos en las semillas de *hamala*. Se han



**Figura 8.** Semillas de *hamala* recogidas de excavaciones arqueológicas en el valle de las pirámides. Museo de Túcume, Perú.

aislado tres componentes principales del extracto hidroalcohólico crudo de *Nectandra megapota mica*: alfa-asarona, galgravina y veraguensina, que en modelos animales de ratón tienen un efecto analgésico y antiinflamatorio; el principal componente es la alfa-asarona, responsable de este efecto analgésico [28]. Los extractos de *Nectandra salicifolia* tienen un efecto vasoactivo en los tejidos del ratón y provocan un efecto relajante sobre el músculo liso de los vasos [29]. Los extractos de la hoja de *Nectandra lineata* tienen un efecto tripanosomicida e inhiben el crecimiento de los amastigotes de *Tripanosoma cruzi* [30].

El efecto anticoagulante de *Nectandra* sp. se debe a su contenido en papaína. El extracto de las semillas de *Nectandra* tiene una corta acción anticoagulante *in vivo*. Sin embargo, la capacidad para evitar la coagulación de la sangre se debe a otra semilla, llamada *ulluchu* (*Carica candicans*) que pertenece a la familia *Caricaceae*. Su efecto anticoagulante es provocado por la enzima papaína, que disuelve el coágulo de fibrina [31]. Uno de los lugares donde se han encontrado especímenes botánicos de *ulluchu* ha sido la tumba real del Señor Viejo de Sipán [18]. Por tanto, el efecto anticoagulante de estas semillas serviría tanto para favorecer el sangrado del sujeto durante el degollamiento como para evitar la formación del coágulo y mantener la sangre líquida en la ceremonia de la presentación ritual del vaso con la sangre.

### Chamico

La hipótesis de la combinación de semillas de *hamala* y de estramonio (*Datura stramonium*) con la finalidad de tratar el dolor, inducir narcosis y preparar al sacrificio en los moche es bastante plausible. Se han encontrado recipientes de cobre en algunas sepulturas moche, que son idénticos a los que aparecen representados en cerámicas donde el protagonista ingiere sustancias psicotrópicas. Se sabe que las semillas y las hojas de *Datura stramonium* se empleaban por sus propiedades psicotrópicas. Bernabé Cobo relataba alguno de los usos del estramonio en el siglo XVI: '[...] usan los indios de él para embriagarse y si se toma mucha cantidad, saca del sentido a una persona de manera que teniendo los ojos abiertos, no ve ni conoce. Suélnese hacer grandes males con esta bebida [...]' [5]. El estramonio se cono-





**Figura 9.** Sacerdote moche que porta un collar de semillas de *hamala* en el cuello, una *chungana* o sonajero ritual y una calabaza en las manos. Museo Arqueológico Nacional Brüning, Lambayeque, Perú.

ce popularmente como hierba del diablo o manzana espinosa en España, y con el nombre de *chamico* en Perú.

El estramonio ha sido empleado por numerosos grupos indígenas del Nuevo Mundo, desde América del Norte hasta el sur de Chile, por sus propiedades alucinógenas y curativas. En el arte paleolítico de Norteamérica y en las cerámicas Valdivia de Chile y Nazca del sur de Perú aparecen representaciones de esta planta [32-34]. La midriasis fija es uno de los signos más evidentes que puede observarse durante la intoxicación aguda [35, 36]. Algunas cerámicas moche son llamativas porque representan individuos con la mirada fija y las pupilas dilatadas. El estramonio crece libremente en la orilla de campos y caminos, como puede comprobarse en los alrededores de las huacas de Trujillo y Túcume.

La *Datura* sp. (*D. stramonium*, *D. suaveolens*) pertenece a la familia *Solanaceae*. El género *Datura* está formado por plantas ricas en alcaloides (hiosciamina, atropina y escopolamina), que están presentes en las hojas, semillas y raíces. Estos alcaloides se comportan como anticolinérgicos y provocan taquicardia, disminución de la producción de saliva y de las secreciones gástricas, bronquiales e intestinales, midriasis y en ocasiones un

síndrome confusional. *D. suaveolens* se denomina ahora *Brugmansia suaveolens*; vulgarmente se conoce como 'trompeta de los ángeles' en España y 'floripondio' en Perú. Crece en lugares frescos y húmedos. Su tallo alcanza los dos metros de longitud, con flores blancas agrupadas en umbelas desiguales de 10-20 radios y frutos espinosos con semillas negras [3].

Las semillas de estramonio contienen un 0,4% de alcaloides, el principal de los cuales es la atropina. Se estima que 10 semillas de estramonio equivalen a 1 mg de atropina o a 400 mg de la base activa L(-)-hiosciamina. Los síntomas aparecen varias horas después de ingerir las semillas y pueden persistir durante 24-48 horas; en ocasiones pueden surgir minutos después de beber una infusión de las semillas. Los principales síntomas son boca seca, disfagia, fotofobia, visión borrosa y alteración del estado de conciencia. En el examen físico se aprecia una ciclopejía con midriasis bilateral, taquicardia, taquiplea, retención urinaria, disminución del tránsito intestinal y, en ocasiones, hipertensión arterial e hipertermia. Desde un punto de vista neurológico, puede aparecer una encefalopatía con síntomas de delirio, alucinaciones, crisis y, en ocasiones, coma [3].

Probablemente estos síntomas eran conocidos por los sacerdotes moche, quienes debieron combinar los extractos del *chamico* con las semillas de *hamala* y el cactus de san Pedro [37] para provocar un estado alterado del nivel de conciencia, realizar curaciones chamánicas y facilitar las ofrendas y los sacrificios humanos. En una cerámica moche se puede observar un individuo sentado bebiendo de un vaso ceremonial y a sus pies aparecen pintadas diversas plantas como un cactus, una *Tillandsia* y un fruto oscuro cubierto de puntas o espinas que parece ser el fruto del estramonio, todos ellos con propiedades psicotrópicas.

El sistema sacerdotal chamánico moche [13,38] adquirió un profundo conocimiento del uso de las plantas psicoactivas, que le permitió desarrollar ofrendas y sacrificios humanos cruentos dentro del contexto de su religión, mediada por estímulos externos medioambientales (el cambio climático) que ponían en riesgo el orden establecido. En la actualidad, el uso del estramonio y de las semillas de *hamala* con fines medicinales persiste en los curanderos andinos [37].

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bourget S. La colère des ancêtres. In Chapdelaine C, ed. À l'ombre du Cerro Blanco, nouvelles découvertes sur la Culture Moche, Côte Nord du Pérou. Les cahiers d'anthropologie. Montréal: Université de Montréal; 1997. p. 83-99.
- Carod-Artal FJ. Síndromes neurológicos asociados con el consumo de plantas y hongos con componente tóxico (II). Hongos y plantas alucinógenos, micotoxinas y hierbas medicinales. Rev Neurol 2003; 36: 951-60.
- Carod-Artal FJ. Síndromes neurológicos asociados con el consumo de plantas y hongos con componente tóxico (I). Síndromes neurotóxicos por ingesta de plantas, semillas y frutos. Rev Neurol 2003; 36: 860-71.
- Arriaga PJ [1621]. Extirpación de la idolatría del Perú. Biblioteca de autores españoles. Madrid: Ediciones Atlas; 1968.
- Cobo, Fray Bernabé [1653]. Historia del Nuevo Mundo. Biblioteca de Autores Españoles. Madrid: Atlas; 1964.
- Larco-Hoyle R. Los mochicas. Lima: Museo Arqueológico Rafael Larco Hoyle; 2001.
- Stanish C. The origin of state societies in South America. Annu Rev Anthropol 2001; 30: 41-64.
- Hocquenghem AM. Iconografía mochica. Lima: Universidad Católica del Perú; 1987.
- Donnan CB. Moche art of Peru: pre-Columbian symbolic communication. Los Angeles: Museum of Cultural History, University of California; 1978.
- Donnan C. Ceramics of ancient Peru. Los Angeles: Fowler Museum of Cultural History; 1992.
- Donnan CB, McClelland D. Moche fine line painting: its evolution and its artists. Los Angeles: Fowler Museum of cultural History, University of California; 1999.
- Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Myelomeningocele in a Peruvian mummy from the Moche period. Neurology 2006; 66: 1775-6.
- Giersz M, Makowski Z, Prządka P. El mundo sobrenatural mochica. Lima: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú; 2005.
- Verano JW. Paleontological analysis of sacrificial victims at the pyramid of the moon, Moche river valley, northern Peru. Chungará (Arica) 2000; 32: 61-70.
- Sutter RC, Cortez RJ. The nature of Moche human sacrifice. A bioarcheological perspective. Current Anthropology 2005; 46: 521-49.
- Shimada I, Schaaf CB, Thompson LG, Mosley-Thompson E. Cultural impacts of severe drought in the prehistoric Andes: application of a 1,500 year ice core precipitation record. World Archaeology 1991; 22: 247-70.
- Dillehay TD, Kolata AL. Long-term human response to uncertain environmental conditions in the Andes. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 4325-30.
- Alva W, Donnan CB. Royal Tombs of Sipán. Los Angeles: Fowler Museum of Cultural History, University of California; 1993.
- Verano JW, Anderson LS, Franco R. Foot amputation by the Moche of Ancient Peru: osteological evidence and archaeological context. Int J Osteoarchaeol 2000; 10: 177-88.
- Bourget S. Rituals of sacrifice: its practice at Huaca de la Luna and its representation in Moche iconography. In Pillsbury J, ed. Moche art and archaeology in ancient Peru. New Haven: Yale University Press; 2001. p. 51-9.



21. Hill E. Sacrificing Moche bodies. *Journal of Material Culture* 2003; 8: 285-99.
22. Reinhard J. Peru's ice maidens: unwrapping the secrets. *National Geographic* 1996; 189: 62-81.
23. Duviols P. La Capacocha. *Revista Allpanchis* (Cuzco) 1976; 9: 11-57.
24. Burger R. The sacred center of Chavin de Huantar. In Townsend R, ed. *The ancient Americas: art from sacred landscapes*. Chicago: The Art Institute of Chicago; 1992. p. 265-77.
25. Montoya-Vera M. Implicaciones del estudio de semillas rituales en la época prehispánica. *Revista del Museo de Arqueología, Antropología e Historia* (Trujillo) 1996; 6: 203-19.
26. Montoya-Vera MR. Polvos de espingo. *Revista Arqueológica Sicán* (Trujillo) 1999; 7: 5-17.
27. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Malformaciones y parálisis faciales en la cerámica de las culturas precolombinas Moche y Lambayeque. *Neurología* 2006; 20: 297-303.
28. Da Silva Filho AA, Andrade e Silva ML, Carvalho JC, Bastos JK. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of *Nectandra megapotamica* (Lauraceae) in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1179-84.
29. Slish DF, Ueda H, Arvigo R, Balick MJ. Ethnobotany in the search for vasoactive herbal medicines. *J Ethnopharmacol* 1999; 66: 159-65.
30. Cherigo L, Polanco V, Ortega-Barria E, Heller MV, Capson TL, Ríos LC. Antitrypanosomal activity of a novel norlignan purified from *Nectandra lineata*. *Nat Prod Res* 2005; 19: 373-7.
31. Hultin E, Wassen SH, Bondeson W. Papain in Moche blood ceremonies. *J Ethnopharmacol* 1987; 19: 227-8.
32. Litzinger WJ. Ceramic evidence for prehistoric *Datura* use in North America. *J Ethnopharmacol* 1981; 4: 57-74.
33. Stahl PW. The hallucinogenic basis of early Valdivia phase ceramic bowl iconography. *J Psychoactive Drugs* 1985; 17: 105-23.
34. Dobkin de Rios M, Cardenas M. Plant hallucinogens, shamanism and Nazca ceramics. *J Ethnopharmacol* 1980; 2: 233-46.
35. Havelius U, Asman P. Accidental mydriasis from exposure to Angel's trumpet (*Datura suaveolens*). *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 332-5.
36. Raman SV, Jacob J. Mydriasis due to *Datura innoxia*. *Emerg Med J* 2005; 22: 310-1.
37. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Mescalina y ritual del cactus de san Pedro: evidencias arqueológicas y etnográficas en el norte de Perú. *Rev Neurol* 2006; 42: 489-98.
38. Makowski-Hanula K. La figura del 'oficiante' en la iconografía mochica: ¿shamán o sacerdote? In Millones L, Lemlij M, eds. *En el nombre del señor. Chamanes, demonios y curanderos del norte de Perú*. Lima: Australis; 1994. p. 52-101.

### SACRED PSYCHOACTIVE SEEDS AND RITUAL SACRIFICES IN THE MOCHE CULTURE

**Summary.** Introduction. Archaeological findings have confirmed the existence of representations of ritual human sacrifices on pottery belonging to the Moche culture (100-750 AD) in northern Peru; until recently these images were thought to be mythological narrations. We review the archaeological and ethno-historical data concerning Moche sacrifices and we attempt to identify the psychoactive seeds and plants used during such rites. Development. Ethno-historical data from different chronicles of the New World written in the 16th century state that hamala seeds (belonging to the species *Nectandra*) were used for their analgesic, sedative, narcotic and anticoagulating properties, and that chamico, or stramonium, had an intoxicating effect on those who took it. There were two kinds of Moche rituals, that is, sacrifices as offerings to divinities and as exemplary punishments. Methods of sacrifice included slitting victims' throats, dismembering them and throwing them off mountains. The sacrifices of the Moche were part of a complex and elaborate ritual which consisted in capturing prisoners, parading them with nooses around their necks, making offerings, preparing the officiants and the community, consummation of the sacrifice and presenting the blood to the priest in a chalice. Human sacrifices were part of the propitiatory ceremonies held in honour of the gods in order to favour human fertility, obtain good harvests and preserve a plentiful supply of water for irrigating the valleys. Conclusions. The therapeutic properties of the seeds of the *Nectandra* species favoured their utilisation in the ritual sacrifices of the Moche culture. Their use was probably associated with stramonium and San Pedro cactus, which contain extracts rich in hallucinogenic alkaloids. [REV NEUROL 2007; 44: 43-50]

**Key words.** Human sacrifices. Medical anthropology. Moche. *Nectandra*. Peru. *Stramonium*.

# Sistema dopaminérgico y adicciones

M. Corominas, C. Roncero, E. Bruguera, M. Casas

## SISTEMA DOPAMINÉRGICO Y ADICCIONES

**Resumen.** Objetivo. Todas las sustancias psicoactivas con alto potencial de abuso se caracterizan por alterar la función del sistema de neurotransmisión dopaminérgico mesocorticolímbico. En este artículo se propone realizar una revisión de los mecanismos neurobiológicos que están en la base del desarrollo del trastorno adictivo. Desarrollo. La ingesta aguda de drogas provoca un aumento de los niveles de dopamina extracelular que, en individuos vulnerables, puede significar el inicio del proceso adictivo. El consumo crónico se acompaña de una disminución de la función dopaminérgica con desarrollo de cambios neuroadaptativos en las vías mesolímbicas y mesocorticales. En el córtex prefrontal, los cambios en la función dopaminérgica pueden producir un desequilibrio entre los receptores  $D_1$  y  $D_2$ , con un predominio de las funciones inhibitorias de esta estructura. La innervación dopaminérgica de la amígdala y su interacción con el núcleo accumbens desempeña un papel esencial en el condicionamiento de estímulos ambientales, capaces de desencadenar el deseo de consumo y la recaída. En pacientes dependientes, los cambios dopaminérgicos se extienden desde las regiones límbicas a las asociativas y sensoriomotoras del estriado, y afectan a los circuitos corticoestriatocorticales. Conclusión. La implicación del sistema dopaminérgico es crucial en el desarrollo de la adicción, desde las primeras fases en que el consumo de droga empieza como una conducta instrumental dirigida a un objetivo, hasta la consolidación de la adicción como hábito compulsivo, controlado por mecanismos estímulo-respuesta, que invade, progresivamente, todas las esferas de la vida del individuo. [REV NEUROL 2007; 44: 23-31]

**Palabras clave.** Adicción. Condicionamiento. Córtex prefrontal. Dopamina. Drogas. Estriado. Neuroadaptación. Recaída.

## INTRODUCCIÓN

La adicción es uno de los mayores problemas de salud que tienen planteados los países occidentales. El término 'adicción' hace referencia a un conjunto de trastornos psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicótropas con alto potencial de abuso y dependencia (drogas) —que progresivamente invade todas las esferas de la vida del individuo (familia, sociedad, relaciones sociales, trabajo...)— y por un desinterés hacia conductas, experiencias y placeres alternativos que antes habían formado parte de la vida del individuo afectado, todo ello a pesar de las consecuencias extraordinariamente negativas que el consumo comporta. En las últimas décadas se han realizado grandes avances en el conocimiento de las bases neurobiológicas de la adicción, lo que ha permitido cambiar completamente la conceptualización de este trastorno, que ha evolucionado desde considerarse un vicio a contemplarse como un trastorno psicoorgánico crónico que requiere tratamientos psicomédicos adecuados. Sin embargo, hay aspectos cruciales del proceso adictivo que permanecen todavía sin resolver. Uno de ellos es el deseo intenso de consumo (*craving*), que constituye uno de los mayores problemas con que se enfrenta el paciente adicto desintoxicado durante la abstinencia, y otro, no menos importante, los mecanismos neurobiológicos y psicopatológicos que subyacen a las frecuentes recaídas en los hábitos tóxicos, que se presentan incluso después de mucho tiempo de abstinencia.

En la mayoría de casos, el uso de drogas no desemboca en adicción o dependencia. Efectivamente, el uso de sustancias psicoactivas por el placer que producen data de las épocas más

antiguas de la civilización, pero el placer como tal forma parte sólo de los momentos iniciales de consumo de la droga. Con la exposición crónica se desarrolla dependencia, con los déficit cognitivos, emocionales y conductuales que la acompañan; sin embargo, no todos los individuos que entran en contacto con sustancias psicoactivas llegan a las fases finales de este trastorno psicopatológico. Para que la adicción se desarrolle con todas sus consecuencias deben confluír en un mismo individuo factores de vulnerabilidad previa al consumo de las sustancias y, quizá también, una configuración especial de los mecanismos neurobiológicos que induce, con facilidad, los procesos neuroadaptativos y de plasticidad neuronal característicos de la adicción.

El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos más relevantes de la implicación del sistema dopaminérgico en el consumo de drogas, relacionándolos con los cambios comportamentales que caracterizan el proceso adictivo desde el inicio del consumo de la sustancia adictiva hasta la consolidación de la drogodependencia.

## DOPAMINA Y CONSUMO CRÓNICO DE DROGAS

El sistema dopaminérgico es uno de los elementos cruciales en el trastorno adictivo, cuya implicación e importancia han confirmado repetidamente los estudios realizados en este campo. Estudios experimentales sobre roedores han puesto de manifiesto que la administración aguda de psicoestimulantes [1], alcohol [2-6] y opiáceos [7,8] provoca un incremento en la actividad del sistema dopaminérgico de la recompensa, que en individuos vulnerables puede significar el inicio del proceso adictivo [9, 10]. En este sentido, las sustancias adictivas se comportan de manera similar a las recompensas naturales (la bebida, el sexo o las relaciones sociales) [11,12]; sin embargo, a diferencia de éstas, las sustancias adictivas inducen sensibilización dopaminérgica, sobre todo cuando se consumen de forma repetida e intermitente [13,14].

La adicción comienza como una conducta instrumental cuyo objetivo —obtención y consumo de la droga— es estimulado por

Aceptado tras revisión externa: 21.06.06.

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Margarida Corominas Roso. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona. Fax: +34 934 894 587. E-mail: mcoromin@vhebron.net

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

las cualidades hedónicas de la sustancia, con el aumento subsiguiente de la frecuencia de consumo. La dopamina mesolímbica es el neurotransmisor crucial en el aprendizaje apetitivo instrumental [15,16]. Durante el consumo crónico se produce una situación bifásica en la liberación de dopamina. Por una parte, en el momento de la ingesta existe una elevación de los niveles de dopamina extracelular, y por otra, al cesar el consumo, se manifiesta una disminución de la liberación endógena de dopamina. La hipofunción dopaminérgica endógena se ha observado durante la abstinencia de las distintas drogas de abuso, cocaína [17-22], morfina [23,24], alcohol [25-27] y nicotina [28], y afecta de manera especial al estriado ventral [29-31]. Durante la abstinencia, la hipofuncionalidad dopaminérgica se asocia a cambios neuroadaptativos que afectan, principalmente, a los circuitos de la recompensa. Estudios recientes han puesto de manifiesto un aumento de la actividad del AMPc y del factor de transcripción CREB (*cAMP response element binding protein*) en el núcleo *accumbens* (NAc), que a su vez provocarían una hipoactividad en los circuitos de la recompensa que podría ser responsable del estado de ánimo disfórico durante las primeras fases de la abstinencia [10]. Además, el incremento de la actividad AMPc y la inducción subsiguiente de CREB son responsables de un aumento de la expresión del péptido opioide dinorfina en algunas de las neuronas espinosas intermedias de proyección del NAc. La dinorfina produce, a su vez, una disminución de la liberación de dopamina en el NAc que acentuaría el estado de ánimo disfórico que caracteriza a la abstinencia [10,32]. El déficit en la actividad dopaminérgica durante el curso crónico podría contribuir a los fenómenos de hipersensibilidad dopaminérgica descritos en los modelos experimentales [33] y podría ser uno de los sustratos neurobiológicos de la recaída en el consumo.

### Receptores dopaminérgicos estriatales

El consumo crónico de sustancias adictivas favorece el desarrollo de cambios neuroadaptativos que afectan a distintos niveles del sistema dopaminérgico [34].

#### Receptores $D_1$

Los receptores dopaminérgicos  $D_1$  desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la adicción y se han relacionado con la sensibilización inducida por el consumo crónico de drogas, en especial por los psicoestimulantes. Dos tipos de cambios neuroadaptativos afectan a los receptores  $D_1$ : por una parte, se ha descrito una regulación al alza de los receptores  $D_1$  que, en estudios realizados en roedores, se manifiesta durante los primeros días de abstinencia tras la interrupción de la administración de cocaína [35-37], alcohol [38,39] y opiáceos [40]. El aumento en la densidad de  $D_1$  implica tanto al NAc como al estriado dorsal. En primates se ha evidenciado, también, una regulación al alza de los receptores  $D_1$  en algunas regiones del estriado [41]. Por otra parte, la sensibilización inducida por el consumo crónico de la droga se ha asociado a un aumento de la respuesta de los receptores  $D_1$ , que persiste durante un mes después del inicio de la abstinencia [42,43]. Tanto la regulación al alza de  $D_1$  como el incremento de la respuesta de este receptor desempeñan un papel importante en la sensibilización dopaminérgica inducida por el consumo crónico de drogas de abuso.

#### Receptores $D_2$

Uno de los parámetros más estudiados en la adicción a sustancias es la densidad de receptores dopaminérgicos de la familia

$D_2$  ( $D_2$ -like); sin embargo, los datos existentes en la literatura científica son a veces contradictorios. En roedores, se ha descrito una regulación al alza de los receptores  $D_2$  que implica tanto al NAc como al estriado dorsal. El aumento en la densidad de  $D_2$  se ha observado tras la interrupción de la administración repetida de cocaína [36,44-46], alcohol [38,47,48] y opiáceos [49]. Sin embargo, otros trabajos de investigación aportan datos que no son coincidentes con los anteriores, ya que no han hallado cambios en la densidad de los receptores dopaminérgicos después de la administración repetida de drogas de abuso e, incluso, otros han descrito una disminución de la densidad de estos receptores en la región del estriado [50-53].

Recientemente se ha relacionado un subtipo de receptores de la familia  $D_2$ , los receptores  $D_3$ , con la sensibilización dopaminérgica asociada a la administración repetida de estimulantes. Los receptores  $D_3$  están presentes normalmente en el *shell* del NAc, pero no lo están o se expresan en muy poca proporción en el *core* del NAc y en las regiones dorsales del estriado. En roedores a los que se ha lesionado unilateralmente la vía nigroestriada, se ha registrado una regulación al alza de la densidad de los receptores  $D_3$  tras la administración repetida de agonistas dopaminérgicos, que se asocia a un aumento de la actividad motora. El aumento de  $D_3$  se produce precisamente en regiones del estriado dorsal y en el *core* del NAc, donde  $D_3$  está normalmente ausente [54]. Actualmente se conoce que la expresión de los receptores  $D_3$  depende del factor neurotrófico BDNF y se ha sugerido que este receptor podría ser, en parte, responsable de la sensibilización dopaminérgica y de los síntomas de tipo psicótico, inducidos en algunos individuos, por el consumo de psicoestimulantes [55,56].

En humanos adictos, los resultados obtenidos en relación con la densidad de receptores  $D_2$  es mucho más homogénea que en los estudios experimentales en animales. En este sentido, se ha descrito una regulación a la baja de los receptores dopaminérgicos en el estriado de los pacientes en comparación con los controles sanos. La disminución de  $D_2$  se ha observado en pacientes adictos a los psicoestimulantes, como la anfetamina [57] y la cocaína [58], y en la adicción a los opiáceos [59] y al alcohol [30,60]. En pacientes con dependencia del alcohol se han observado diferencias individuales en la densidad de receptores dopaminérgicos estriatales tras la desintoxicación, que podrían ser relevantes en los procesos de recaída. En un estudio, los pacientes que recayeron de manera precoz mostraron una mayor disponibilidad de receptores  $D_2$  (que podría implicar menor nivel de dopamina sináptica o mayor densidad de receptores) que los pacientes que se mantuvieron abstinentes [61].

Algunos autores han propuesto que la disminución en la expresión de los receptores  $D_2$  en pacientes adictos podría preceder a la adicción y estar presente antes del primer contacto con la droga. Datos procedentes de distintos estudios avalan esta hipótesis. En pacientes dependientes, la disminución de la densidad de  $D_2$  persiste después de varios meses de abstinencia [62]. En primates se ha descrito una relación entre la reducción de  $D_2$  y la predisposición al consumo de cocaína [63]. Los estudios genéticos han relacionado la adicción a sustancias con el alelo A1 del gen *DRD2* [64], que también desempeña un papel importante en las adicciones no químicas, como el juego patológico [65]. La disfunción de los receptores  $D_2$  podría estar en la base de lo que se ha denominado 'síndrome de déficit de recompensa' [66], que predispondría a las conductas adictivas como un intento de compensar la sensación básica de malestar (automedicación) [67].

Considerando en conjunto estos resultados, y a pesar del consenso actualmente aceptado acerca de la disminución de la densidad de  $D_2$  en humanos adictos, no puede descartarse la coexistencia simultánea de fenómenos de sensibilización en estos receptores (regulación al alza), sobre todo durante las primeras fases de la abstinencia. La sensibilización de los receptores dopaminérgicos, que afectaría principalmente al subtipo  $D_3$ , quedaría enmascarada por procesos de neuroadaptación con una regulación a la baja de  $D_2$  y, posiblemente también, por la coexistencia de una expresión disminuida de  $D_2$ , genéticamente determinada, que podría actuar como factor de vulnerabilidad para la adicción.

### Área tegmental ventral

El área tegmental ventral (ATV) desempeña un papel crucial en la sensibilización inducida por el consumo crónico de drogas, en especial de los psicoestimulantes [68,69].

## FUNCIÓN DOPAMINÉRGICA PREFRONTAL

El córtex prefrontal (CPF) está implicado en los aspectos motivacionales de la conducta dirigida a objetivos [70,71] y su alteración funcional puede explicar, en parte, la conducta compulsiva de búsqueda de droga que caracteriza la adicción [72]. Aunque la densidad de receptores dopaminérgicos en las regiones prefrontales es mucho menor que en el estriado [73], los cambios neuroadaptativos en los receptores  $D_1$  y  $D_2$  prefrontales provocados por el consumo crónico desempeñan un papel fundamental en el curso de la adicción. Las células piramidales del CPF tienen un potencial de reposo bifásico con un estado muy negativo (estado bajo), que puede ser superado (aunque sin alcanzar el nivel de descarga) por la estimulación proveniente del ATV, que induce un potencial de membrana superior (estado alto). El estado de despolarización (estado alto) se mantiene, probablemente, por la acción de la dopamina sobre los receptores  $D_1$ . El estado alto favorecería el mecanismo de potenciación a largo término (PLT), relacionado con mecanismos de neuroplasticidad, al mismo tiempo que se reduce el disparo de las neuronas prefrontales. La disminución de la actividad de las células prefrontales se interpreta como un mecanismo de filtrado de la información irrelevante que favorece la atención en las tareas relevantes y motivadas [74]. Recientemente se han descrito cambios funcionales neuroadaptativos en las células piramidales del CPF durante el consumo crónico, que afectan a la proteína G del sistema de señalización intracelular del receptor dopaminérgico  $D_1$ . Ello induce un desequilibrio entre los receptores  $D_1$  y  $D_2$ , que favorece la actividad de tipo  $D_1$  en detrimento de la actividad propia de los receptores  $D_2$  [75]. El predominio de la actividad  $D_1$  favorece un estado inhibitorio en el que sólo los estímulos más fuertes pueden provocar activación y motivar la conducta. En estas condiciones, en pacientes adictos, sólo la droga y los estímulos asociados a la droga (y no los reforzadores naturales) son suficientemente fuertes para provocar la liberación de la dopamina necesaria para activar el CPF y sobrepasar la inhibición producida por el predominio de la activación de los receptores  $D_1$  [74,76].

Los estudios experimentales han mostrado que, en las fases iniciales, la administración continuada de cocaína afecta sólo a algunas regiones del CPF [77] y que, a medida que la adicción progresa, la afectación del CPF avanza influyendo profundamente en la capacidad funcional de esta estructura. Los cambios en la

función del sistema dopaminérgico en el CPF son responsables de algunas de las alteraciones cognitivas propias de la adicción, como la falta de flexibilidad cognitiva y la dificultad para cambiar el foco de atención. Estas alteraciones están también presentes en otros trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia [78].

Con la finalidad de tratar la adicción a sustancias se han realizado estudios farmacológicos que han evaluado la utilidad de diferentes fármacos dopaminérgicos en el tratamiento de las alteraciones que afectan al CPF. Algunos estudios han evaluado el uso de agonistas dopaminérgicos en el control de los efectos de la exposición repetida a drogas de abuso como la anfetamina. La infusión de agonistas de los receptores dopaminérgicos  $D_1$  en el CPF medial normaliza los déficit conductuales en ratones sometidos a un programa de sensibilización con anfetamina [79]. Por otra parte, las microinyecciones de antagonistas de los receptores dopaminérgicos  $D_1$  y  $D_2$  en el CPF han demostrado ser útiles en la prevención de la recaída en el consumo, en situaciones generadoras de estrés, en modelos animales de adicción. Sin embargo, los fármacos antagonistas dopaminérgicos no previenen la recaída en el consumo provocado por la exposición a cocaína [80,81]. Aunque el bloqueo de la neurotransmisión dopaminérgica selectiva en algunas regiones cerebrales puede ser útil en el control de la conducta adictiva, la utilización de fármacos antagonistas dopaminérgicos, administrados por vía sistémica, no es útil en pacientes adictos por los problemas que conlleva el bloqueo generalizado del sistema de neurotransmisión dopaminérgico.

## LIBERACIÓN CONDICIONADA DE DOPAMINA EN LA ADICCIÓN

Estímulos ambientales –estrechamente relacionados en tiempo y espacio con los efectos de la droga– como la luz o un sonido, que predicen la administración del refuerzo, pueden convertirse en estímulos condicionados a través de un proceso de condicionamiento pavloviano. Este efecto de los estímulos condicionados tiene gran relevancia clínica y se producen cuando estos pacientes acuden a lugares próximos al consumo o cuando están en contacto con personas relacionadas con la droga.

Este proceso de condicionamiento se ha descrito tanto en modelos de adicción en animales [82,83] como en estudios de neuroimagen en humanos [84-86]. Diversos estudios experimentales han implicado al sistema dopaminérgico en el procesamiento de los estímulos asociados a la droga. La presentación de estímulos condicionados se acompaña de un incremento en la señal electrofisiológica producida por la dopamina en el NAc [87]. De manera similar, la presentación pasiva de estímulos luminosos, que previamente se habían apareado con la autoadministración de cocaína y con la administración no contingente de la droga, en dos situaciones experimentales distintas, provoca un incremento de la liberación de dopamina en el NAc [88]. Un estudio reciente que utiliza un programa de condicionamiento ha demostrado que la presentación inesperada (no contingente) de estímulos condicionados provoca un aumento selectivo de la dopamina extracelular en el *core*, pero no en el *shell*, del NAc [89]. De acuerdo con estos datos, el *core* sería la región implicada en los efectos dopaminérgicos provocados por los estímulos condicionados [90] (Fig. 1). Existen evidencias de que el *shell* es el responsable del procesamiento de los reforzadores primarios como la comida [91] y las drogas de abuso [92], mientras que el *core* estaría implicado en los efectos condicionados



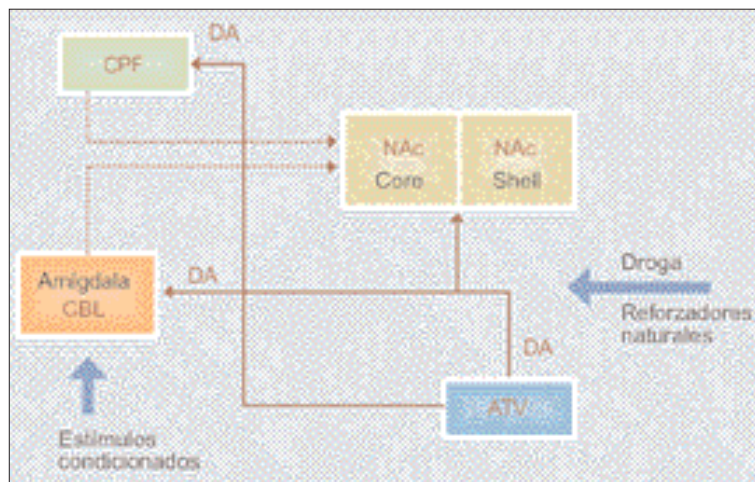
de las drogas de abuso a través de las conexiones de esta estructura con la amígdala [93-95].

La amígdala es una estructura estratégicamente situada para el procesamiento de los estímulos condicionados, ya que recibe proyecciones dopaminérgicas procedentes del ATV, que a través del núcleo central y basolateral, se proyectan sobre el *core* del NAc (Fig. 1). A través de las conexiones del NAc con los núcleos motores del estriado dorsal, el estado motivacional generado por los estímulos condicionados puede poner en marcha conductas de búsqueda de sustancias y precipitar la recaída. Los estudios neurobiológicos que muestran que el consumo de drogas, como la cocaína, provoca un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica en la amígdala, dan soporte a esta organización funcional [96,97]. Asimismo, la infusión de anfetamina en el núcleo basolateral de la amígdala provoca un aumento de los niveles de dopamina y un incremento del impacto motivacional de los estímulos asociados al consumo de la droga, que favorece la recaída en el consumo en modelos animales de adicción [98].

Los estudios farmacológicos que utilizan fármacos con actividad sobre los receptores dopaminérgicos de las familias  $D_1$  o  $D_2$  confirman la implicación de la amígdala en el procesamiento de los estímulos condicionados a la droga. La administración de antagonistas dopaminérgicos de los receptores  $D_1$  y  $D_2$ , en la amígdala, disminuye la recaída provocada por la presentación de estímulos asociados al consumo de cocaína, en modelos animales de adicción [99,100]. Los receptores dopaminérgicos  $D_3$ , que se concentran particularmente en el NAc y la amígdala, desempeñan un papel especial en el control de la conducta de búsqueda de la droga, lo cual se ha puesto de manifiesto en modelos animales de adicción. También se ha demostrado la relevancia de  $D_3$  en el control de la recaída en pacientes dependientes [101]. Tanto los antagonistas de los receptores  $D_3$  [102-104] como los agonistas parciales de estos receptores [105, 106] disminuyen la capacidad de los estímulos asociados al consumo de iniciar la conducta de búsqueda de la droga.

## APRENDIZAJE DE HÁBITOS

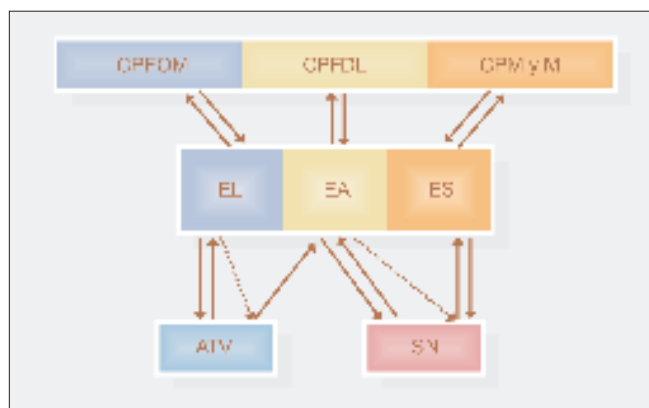
La conducta de consumo de drogas de abuso es, en sus fases iniciales, una acción instrumental, motivada y dirigida a un claro objetivo: la obtención de placer, bienestar y euforia, proporcionados por la droga. Sin embargo, con el tiempo y el entrenamiento, las acciones inicialmente dirigidas a objetivos se transforman en habituales, activadas por mecanismos estímulo-respuesta, y adquieren la forma de un hábito de conducta. En esta segunda fase, el control de la conducta, determinado inicialmente por la actividad del CPF, se va transfiriendo progresivamente a la actividad de los núcleos subcorticales a través de los circuitos corticoestriatocorticales, que controlan la conducta de manera automática. La estructura del sistema nervioso directamente implicada en la formación de hábitos de conducta con inclusión de los hábitos asociados al consumo de drogas, es el estriado dorsal [68]. Este proceso libera al CPF del control, que puede dedicarse al procesamiento de informaciones nuevas, mientras deja para los circuitos y núcleos subcorticales los procesos de tipo automático. En esta situación, el consumo de la droga se mantiene a pesar de que el objetivo último de la



**Figura 1.** Vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales. Las líneas punteadas representan las conexiones recíprocas glutamatérgicas que de la corteza prefrontal y de la amígdala se proyectan sobre el núcleo accumbens. CPF: corteza prefrontal; NAc: núcleo accumbens; ATV: área tegmental ventral; DA: dopamina; CBL: núcleos central y basolateral de la amígdala.

conducta (obtención de placer) se ha devaluado y la conducta ya no está bajo el control voluntario por parte del sujeto [107]. La alteración funcional del CPF, debida en parte al desequilibrio funcional entre los receptores dopaminérgicos  $D_1$  y  $D_2$  [75], favorece el establecimiento del hábito compulsivo de consumo.

Aunque el estriado ventral media los efectos motivacionales de la droga que inician el proceso adictivo, con el consumo crónico, los efectos dopaminérgicos de las sustancias adictivas se extienden hacia las regiones sensoriomotoras y asociativas del estriado. Estudios recientes realizados en roedores han evidenciado un aumento en los niveles de dopamina extracelular en el estriado dorsal, que es superior al que se observa en el *core* del NAc (que media los efectos motivacionales de los reforzadores condicionados), aunque inferior a la liberación de DA observada en el *shell* (asociado a los efectos incondicionados de la sustancia) [89,108]. Estudios realizados en primates han puesto también de manifiesto que las fases iniciales de la exposición a la droga afectan preferentemente al estriado ventral y, en menor medida, al estriado dorsal. Sin embargo, con la administración crónica, los efectos de la droga se extienden al estriado dorsal [109-111]. En pacientes dependientes, los estudios de neuroimagen funcional han permitido observar diferencias en la liberación de dopamina entre las distintas subregiones límbica, sensoriomotora y asociativa del estriado, con predominio de la actividad dopaminérgica en las regiones límbicas [29]. El transportador presináptico de dopamina (DAT) se ha considerado un marcador de transferencia de los efectos crónicos del consumo de droga, entre el estriado ventral y el dorsal. En primates, se ha observado un aumento de la densidad del DAT, que progresa desde las regiones ventrales (la máxima expresión del DAT se registra en el *shell* del NAc) a las dorsales del estriado, a medida que se avanza de la administración aguda a la crónica de la droga [112]. Por otra parte, estudios de inducción del gen de expresión inmediata *c-fos* han puesto de manifiesto diferencias en la sensibilidad de los distintos compartimentos del estriado (estriosomas/matriz) en respuesta a la cocaína y la anfetamina [113], avanzando la expresión de *c-fos* desde los estriosomas (región límbica) a la matriz (región sensoriomotora) del estriado [114].



**Figura 2.** Circuito en cascada de conexiones recíprocas entre los núcleos dopaminérgicos del tronco cerebral y las tres regiones funcionales del estriado. CPFOm: corteza prefrontal orbitomedial; CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral; CPM y M: corteza premotora y motora; EL: estriado límbico; EA: estriado de asociación; ES: estriado sensoriomotor; ATV: área tegmental ventral; SN: sustancia negra.

La utilización de modelos experimentales de adicción y recaída en animales aporta evidencias que implican al estriado dorsal en la reactivación de la conducta de búsqueda e ingesta de la droga, en respuesta a estímulos previamente condicionados. Se ha descrito un aumento de la actividad dopaminérgica en el estriado dorsal durante la conducta de búsqueda de la droga inducida mediante estímulos ambientales. Dada la implicación de esta región en la formación de hábitos, se ha sugerido que la conducta persistente, compulsiva, de búsqueda de la droga en pacientes adictos depende, en gran medida, del estriado dorsal [108,115].

En la adicción se han descrito fenómenos de PLT y depresión a largo término (DLT), que llevan a cambios neuroplásticos en el estriado dorsal. Estos procesos son básicos para el establecimiento de asociaciones estímulo-respuesta, y en el aprendizaje de hábitos [116]. La dopamina es, además del glutamato, uno de los neurotransmisores implicados en estos mecanismos fisiológicos de PLT y DLT. Los receptores  $D_1$  son necesarios para la inducción de PLT [117], mientras que el mecanismo de DLT requiere de la activación simultánea de los receptores de la familia  $D_1$  y  $D_2$  [118]. Los patrones de activación neuronal que conducen a la puesta en marcha de los mecanismos de PLT y DLT no se conocen con exactitud. Sin embargo, actualmente se acepta que la activación fásica intensa de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, coincidiendo con la activación de alta frecuencia de los aferentes corticoestriados, conduce a PLT, mientras que la actividad dopaminérgica tónica produciría DLT [119]. Ambos mecanismos, PLT y DLT, serían necesarios para el establecimiento de los cambios neuroplásticos necesarios que llevan al aprendizaje mediado por recompensa en el estriado dorsal [120]. Además, el sistema endocannabinoide desempeña también un papel esencial en la adicción a través de la modulación del sistema dopaminérgico y de los procesos de PLT y DLT [120].

Los estudios neuroanatómicos han aportado datos que muestran también la implicación del estriado dorsal en la adicción y las vías a través de las cuales el estriado ventral puede influir en la función de las regiones dorsales de esta estructura. El estriado dorsal presenta una compartimentación de tipo matriz/estriosoma semejante a la existente en el NAc. Estriosomas y matriz presentan un patrón de conexiones diferenciado tanto con la corteza cerebral como con los núcleos dopaminérgicos subcor-

тикаles, sustancia negra (SN) y ATV [121]. Haber et al [122] distinguen en los ganglios basales tres subregiones distintas en base al patrón de conexiones con los núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo (ATV y SN) y la corteza cerebral: el estriado ventral constituye la subdivisión límbica; la subregión anatómica, que incluye el caudado y el putamen central, constituye la subdivisión asociativa, y finalmente, la región dorsolateral de los núcleos caudado y putamen forma la subdivisión sensoriomotora del estriado. En las distintas subdivisiones del estriado existe un patrón neuroquímico (neurotransmisores, neuromoduladores y receptores) distinto, que contribuye a la respuesta diferencial de las distintas regiones del estriado ante el consumo crónico de drogas de abuso [121,123]. Cada una de las tres subdivisiones anatómicas y funcionales del estriado recibe proyecciones dopaminérgicas que mantienen una organización topográfica y que provienen del ATV o de la SN del mesencéfalo. El ATV y la SN medial se proyectan a las regiones límbicas del estriado, mientras que las regiones laterales y ventrales de la SN presentan conexiones con las regiones asociativas y motoras. Las conexiones descendentes entre el estriado y los núcleos dopaminérgicos mesencefálicos se integran con las vías dopaminérgicas ascendentes, constituyendo circuitos en cascada que se influyen mutuamente. De esta manera, la información de las regiones límbicas (entre las que se encuentra el NAc) alcanza las regiones motoras del estriado a través de conexiones con los núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo, progresando la información desde la región límbica hasta la motora del estriado, pasando por la subdivisión cognitiva [124] (Fig. 2). Además, la corteza prefrontal proyecta también topográficamente al estriado y, de allí, de nuevo al córtex, constituyendo los circuitos corticoestriatocorticales. Las regiones orbitofrontales se proyectan a las regiones límbicas del estriado; el CPF dorsolateral, al estriado de asociación, y finalmente, las regiones motoras y sensoriales de la corteza, al estriado sensoriomotor [125].

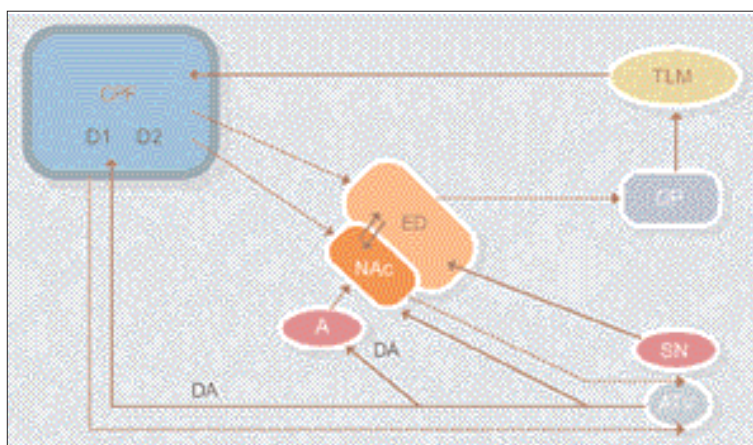
Al final del proceso adictivo, extensas regiones cerebrales están implicadas en este trastorno psicopatológico y pueden presentar cambios neuroadaptativos y neuroplásticos. Entre ellas destacan los núcleos dopaminérgicos mesencefálicos, distintas regiones límbicas esenciales en el procesamiento emocional —como la amígdala y el NAc—, y también el hipocampo, las regiones sensoriomotoras de los ganglios basales y las regiones prefrontales (Fig. 3).

El proceso de formación de hábitos de conducta, con la puesta en marcha de los mecanismos que constituyen el sustrato neurobiológico del aprendizaje, es fundamental en todos los tipos de adicción. En las adicciones no químicas, como el juego patológico o las compras compulsivas, en las cuales no existen los efectos dopaminérgicos adicionales que la sustancia genera, la activación de los mecanismos neurobiológicos propios del aprendizaje motivacional y del aprendizaje de hábitos debe desempeñar un papel fundamental en el control de la conducta del adicto. Además, los efectos profundos de este tipo de aprendizajes, que forman parte de los mecanismos de memoria procedimental, contribuirían a explicar la resistencia a la extinción de las conductas adictivas.

## CONCLUSIONES

- La adicción es un proceso neurobiológicamente complejo que implica un gran número de estructuras cerebrales relacionadas con la actividad del sistema dopaminérgico.

- El consumo crónico de drogas de abuso provoca cambios neuroadaptativos en los receptores dopaminérgicos del sistema mesocorticolímbico, con desarrollo de procesos de sensibilización, que en individuos vulnerables puede significar el inicio del proceso adictivo.
- El desequilibrio de la función dopaminérgica prefrontal, con un predominio de los receptores D<sub>1</sub> sobre D<sub>2</sub>, provoca una alteración en la capacidad de atribución de valor incentivo a los estímulos asociados a la droga.
- El sistema dopaminérgico mesolímbico, en especial las proyecciones que alcanzan la amígdala, ejercen un papel crucial en el condicionamiento de estímulos relacionados con el consumo. Los receptores dopaminérgicos D<sub>3</sub> son fundamentales en la asociación de estímulos ambientales al consumo de la droga y en el control de la conducta de búsqueda de la droga, tanto en modelos animales de adicción como en pacientes adictos.
- Con el tiempo, el consumo de droga acaba siendo una conducta controlada por mecanismos estímulo-respuesta y adquiere la forma de un hábito compulsivo. En las fases avanzadas de desarrollo de la adicción, la implicación del estriado dorsal es crucial para la consolidación del proceso.
- La implicación de extensas regiones cerebrales, entre las que



**Figura 3.** Principales núcleos y sistemas cerebrales que participan en el trastorno adictivo. SN: sustancia negra; A: amígdala; ED: estriado dorsal; GP: globo pálido; TLM: tálamo; CPF: córtex prefrontal; D1: receptor D<sub>1</sub>; D2: receptor D<sub>2</sub>; NAc: núcleo accumbens; DA: dopamina; ATV: área tegmental ventral.

destacan el ATV, la amígdala, el estriado ventral y dorsal y el CPF, con cambios neuroadaptativos que incluyen procesos neurobiológicos de aprendizaje y memoria que afectan a estas estructuras, puede ser la responsable de la recaída crónica en el consumo y de la dificultad de desarrollo de tratamientos eficaces para el trastorno adictivo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Pierce RC, Kalivas PW. Repeated cocaine modifies the mechanism by which amphetamine releases dopamine. *J Neurosci* 1997; 17: 3254-61.
- Ericson M, Molander A, Lof E, Engel JA, Soderpalm B. Ethanol elevates accumbal dopamine levels via indirect activation of ventral tegmental nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 2003; 467: 85-93.
- Imperato A, Di Chiara G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 219-28.
- Honkanen A, Ahtee L, Korpi ER. Voluntary alcohol drinking selectively accelerates dopamine release in the ventral striatum as reflected by 3-methoxytyramine levels. *Brain Res* 1997; 774: 207-10.
- Mereu G, Fadda F, Gessa GL. Ethanol stimulates the firing rate of nigral dopaminergic neurons in unanesthetized rats. *Brain Res* 1984; 292: 63-9.
- Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 2003; 49: 226-31.
- Di Chiara G, Imperato A. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by opiates, alcohol, and barbiturates: studies with transcranial dialysis in freely moving rats. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 473: 367-81.
- Rouge-Pont F, Usiello A, Benoit-Marand M, Gonon F, Piazza PV, Borrelli E. Changes in extracellular dopamine induced by morphine and cocaine: crucial control by D2 receptors. *J Neurosci* 2002; 22: 3293-301.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.
- Nestler EJ. Neurobiology. Total recall-the memory of addiction. *Science* 2001; 292: 2266-7.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-9.
- Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1-27.
- Cadoni C, Solinas M, Di Chiara G. Psychostimulant sensitization: differential changes in accumbal shell and core dopamine. *Eur J Pharmacol* 2000; 388: 69-76.
- Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 25: 192-216.
- Beninger RJ, Miller R. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 335-45.
- Sutton MA, Beninger RJ. Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacology* 1999; 144: 95-110.
- Ackerman JM, White FJ. Decreased activity of rat A10 dopamine neurons following withdrawal from repeated cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992; 218: 171-3.
- Imperato A, Mele A, Scrocco MG, Puglisi-Allegra S. Chronic cocaine alters limbic extracellular dopamine. *Neurochemical basis for addiction. Eur J Pharmacol* 1992; 212: 299-300.
- Parsons LH, Smith AD, Justice JB Jr. Basal extracellular dopamine is decreased in the rat nucleus accumbens during abstinence from chronic cocaine. *Synapse* 1991; 9: 60-5.
- Robertson MW, Leslie CA, Bennett JP. Apparent synaptic dopamine deficiency induced by withdrawal from chronic cocaine treatment. *Brain Res* 1991; 538: 337-9.
- Weiss F, Markou A, Lorang MT, Koob GF. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Res* 1992; 593: 314-8.
- Wu JC, Bell K, Najafi A, Widmark C, Keator D, Tang C, et al. Decreasing striatal 6-FDOPA uptake with increasing duration of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 402-9.
- Pothos E, Rada P, Mark GP, Hoebel BG. Dopamine microdialysis in the nucleus accumbens during acute and chronic morphine, naloxone-precipitated withdrawal and clonidine treatment. *Brain Res* 1991; 566: 348-50.
- Acquas E, Di Chiara. Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. *J Neurochem* 1992; 58: 1620-5.
- Diana M, Pistis M, Carboni S, Gessa GL, Rossetti ZL. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 7966-9.
- Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Gessa GL. Marked decrease of extraneuronal dopamine after alcohol withdrawal in rats: reversal by MK-801. *Eur J Pharmacol* 1991; 200: 371-2.
- Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Diana M, Gessa GL. Alcohol withdrawal in rats is associated with a marked fall in extraneuronal dopamine. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 529-32.
- Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel P, Schilström B, Svensson TH. Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the



- medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Res* 1998; 779: 214-25.
29. Martínez D, Slifstein M, Broft A, Mawlawi O, Hwang DR, Huang Y, et al. Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 285-300.
  30. Martínez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Pérez A, et al. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 779-86.
  31. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Grunder G, Kumakura Y, et al. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [<sup>18</sup>F]DOPA and [<sup>18</sup>F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1515-20.
  32. Nestler EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 210-8.
  33. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18: 247-91.
  34. Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Rev Neurol* 2002; 34: 659-64.
  35. Alburges ME, Narang N, Wamsley JK. Alterations in the dopaminergic receptor system after chronic administration of cocaine. *Synapse* 1993; 14: 314-23.
  36. Unterwald EM, Ho A, Rubinfeld JM, Kreek MJ. Time course of the development of behavioral sensitization and dopamine receptor up-regulation during binge cocaine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 1387-96.
  37. Unterwald EM, Kreek MJ, Cuntapay M. The frequency of cocaine administration impacts cocaine-induced receptor alterations. *Brain Res* 2001; 900: 103-9.
  38. Djouma E, Lawrence AJ. The effect of chronic ethanol consumption and withdrawal on mu-opioid and dopamine D(1) and D(2) receptor density in Fawn-Hooded rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 551-9.
  39. Lograno DE, Matteo F, Trabucchi M, Govoni S, Cagianò R, Lacomba C, et al. Effects of chronic ethanol intake at a low dose on the rat brain dopaminergic system. *Alcohol* 1993; 10: 45-9.
  40. May T, Juilfs F, Wolffgramm J. Long-lasting effects of chronic mu-opioid intake on the signal transmission via dopamine D1 receptors in the limbic forebrain of drug deprived rats. *Neuropharmacology* 1998; 37: 997-1006.
  41. Nader MA, Daunais JB, Moore T, Nader SH, Moore RJ, Smith HR, et al. Effects of cocaine self-administration on striatal dopamine systems in rhesus monkeys: initial and chronic exposure. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 35-46.
  42. Henry DJ, White FJ. The persistence of behavioral sensitization to cocaine parallels enhanced inhibition of nucleus accumbens neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 6287-99.
  43. Henry DJ, Hu XT, White FJ. Adaptations in the mesoaccumbens dopamine system resulting from repeated administration of dopamine D1 and D2 receptor-selective agonists: relevance to cocaine sensitization. *Psychopharmacology* 1998; 140: 233-42.
  44. Peris J, Boyson SJ, Cass WA, Curella P, Dwoskin LP, Larson G, et al. Persistence of neurochemical changes in dopamine systems after repeated cocaine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 38-44.
  45. Sousa FC, Gomes PB, Macedo DS, Marinho MM, Viana GS. Early withdrawal from repeated cocaine administration upregulates muscarinic and dopaminergic D2-like receptors in rat neostriatum. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62: 15-20.
  46. Wallace DR, Mactutus CF, Booze RM. Repeated intravenous cocaine administration: locomotor activity and dopamine D2/D3 receptors. *Synapse* 1996; 23: 152-63.
  47. Rommelspacher H, Raeder C, Kaulen P, Bruning G. Adaptive changes of dopamine-D2 receptors in rat brain following ethanol withdrawal: a quantitative autoradiographic investigation. *Alcohol* 1992; 9: 355-62.
  48. Souza-Formigoni ML, De Lucca EM, Hipolide DC, Enns SC, Oliveira MG, Nobrega JN. Sensitization to ethanol's stimulant effect is associated with region-specific increases in brain D2 receptor binding. *Psychopharmacology* 1999; 146: 262-7.
  49. Izenwasser S, Thompson-Montgomery D, Deben SE, Chowdhury IN, Werling LL. Modulation of amphetamine-stimulated (transporter mediated) dopamine release in vitro by sigma2 receptor agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol* 1998; 346: 189-96.
  50. Chen JC, Su HJ, Huang LI, Hsieh MM. Reductions in binding and functions of D2 dopamine receptors in the rat ventral striatum during amphetamine sensitization. *Life Sci* 1999; 64: 343-54.
  51. Farfel GM, Kleven MS, Woolverton WL, Seiden LS, Perry BD. Effects of repeated injections of cocaine on catecholamine receptor binding sites, dopamine transporter binding sites and behavior in rhesus monkey. *Brain Res* 1992; 578: 235-43.
  52. Neisewander JL, Lucki I, McGonigle P. Time-dependent changes in sensitivity to apomorphine and monoamine receptors following withdrawal from continuous cocaine administration in rats. *Synapse* 1994; 16: 1-10.
  53. Vasconcelos SM, Macedo DS, Lima LO, Sousa FC, Fonteles MM, Viana GS. Effect of one-week ethanol treatment on monoamine levels and dopaminergic receptors in rat striatum. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 503-9.
  54. Bordet R, Ridray S, Carboni S, Díaz J, Sokoloff P, Schwartz JC. Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3363-7.
  55. Guillin O, Díaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 2001; 411: 86-9.
  56. Sokoloff P, Guillin O, Díaz J, Carroll P, Griffon N. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. *Neurotox Res* 2002; 4: 671-8.
  57. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2015-21.
  58. Martínez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, et al. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1190-202.
  59. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, et al. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 174-82.
  60. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grusser SM, et al. Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1783-9.
  61. Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martín JC, Segura L, Gonzalvo B, et al. Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 127-9.
  62. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993; 14: 169-77.
  63. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2002; 5: 169-74.
  64. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 79-89.
  65. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 223-34.
  66. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-41.
  67. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1259-64.
  68. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002; 22: 3312-20.
  69. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 2000; 151: 99-120.
  70. Goldstein RZ, Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Depue RA, et al. The orbitofrontal cortex in methamphetamine addiction: involvement in fear. *Neuroreport* 2002; 13: 2253-7.
  71. Tremblay L, Schultz W. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 1999; 398: 704-8.
  72. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10: 318-25.
  73. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P, Innis RB. Dopamine D2 receptors in the cerebral cortex: distribution and pharmacological characterization with [<sup>3</sup>H]raclopride. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 6412-6.
  74. Lewis BL, O'Donnell P. Ventral tegmental area afferents to the prefrontal cortex maintain membrane potential 'up' states in pyramidal neurons via D(1) dopamine receptors. *Cereb Cortex* 2000; 10: 1168-75.
  75. Bowers MS, McFarland K, Lake RW, Peterson YK, Lapish CC, Gregory ML, et al. Activator of G protein signalling 3: a gatekeeper of cocaine sensitization and drug seeking. *Neuron* 2004; 42: 269-81.
  76. Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction.



- tion: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron* 2005; 45: 647-50.
77. Porrino LJ, Lyons D, Miller MD, Smith HR, Friedman DP, Daunais JB, et al. Metabolic mapping of the effects of cocaine during the initial phases of self-administration in the nonhuman primate. *J Neurosci* 2002; 22: 7687-94.
  78. Castner SA, Vosler PS, Goldman-Rakic PS. Amphetamine sensitization impairs cognition and reduces dopamine turnover in primate prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 743-51.
  79. Fletcher PJ, Tenn CC, Rizos Z, Lovic V, Kapur S. Sensitization to amphetamine, but not PCP, impairs attentional set shifting: reversal by a D1 receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2005; 183: 190-200.
  80. Capriles N, Rodaros D, Sorge RE, Stewart J. A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168: 66-74.
  81. McFarland K, Davidge SB, Lapish CC, Kalivas PW. Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci* 2004; 24: 1551-60.
  82. Badiani A, Browman KE, Robinson TE. Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine. *Brain Res* 1995; 674: 291-8.
  83. Anagnostaras SG, Robinson TE. Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behav Neurosci* 1996; 110: 1397-414.
  84. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 11-8.
  85. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1789-98.
  86. Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, et al. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology* 2004; 175: 296-302.
  87. Gratton A, Wise RA. Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *J Neurosci* 1994; 14: 4130-46.
  88. Di Ciano P, Blaha CD, Phillips AG. Conditioned changes in dopamine oxidation currents in the nucleus accumbens of rats by stimuli paired with self-administration or yoked-administration of D-amphetamine. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1121-7.
  89. Ito R, Dalley JW, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ. Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *J Neurosci* 2000; 20: 7489-95.
  90. David DJ, Zahniser NR, Hoffer BJ, Gerhardt GA. In vivo electrochemical studies of dopamine clearance in subregions of rat nucleus accumbens: differential properties of the core and shell. *Exp Neurol* 1998; 153: 277-86.
  91. Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999; 89: 637-41.
  92. Carlezon WA Jr, Wise RA. Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J Neurosci* 1996; 16: 3112-22.
  93. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 321-52.
  94. Parkinson JA, Olmstead MC, Burns LH, Robbins TW, Everitt BJ. Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive Pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J Neurosci* 1999; 19: 2401-11.
  95. Hall J, Parkinson JA, Connor TM, Dickinson A, Everitt BJ. Involvement of the central nucleus of the amygdala and nucleus accumbens core in mediating Pavlovian influences on instrumental behaviour. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1984-92.
  96. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 412-38.
  97. Tran-Nguyen LT, Fuchs RA, Coffey GP, Baker DA, O'Dell LE, Neisewander JL. Time-dependent changes in cocaine-seeking behavior and extracellular dopamine levels in the amygdala during cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 48-59.
  98. Ledford CC, Fuchs RA, See RE. Potentiated reinstatement of cocaine-seeking behavior following D-amphetamine infusion into the basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1721-9.
  99. Ciccocioppo R, Sanna PP, Weiss F. Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behavior and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D(1) antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1976-81.
  100. Berglund WJ, Case JM, Parker MP, Fuchs RA, See RE. Dopamine D1 or D2 receptor antagonism within the basolateral amygdala differentially alters the acquisition of cocaine-cue associations necessary for cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Neuroscience* 2006; 137: 699-706.
  101. Staley JK, Mash DC. Adaptive increase in D3 dopamine receptors in the brain reward circuits of human cocaine fatalities. *J Neurosci* 1996; 16: 6100-6.
  102. Di Ciano P, Underwood RJ, Hagan JJ, Everitt BJ. Attenuation of cue-controlled cocaine-seeking by a selective D3 dopamine receptor antagonist SB-277011-A. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 329-38.
  103. Le Foll B, Frances H, Diaz J, Schwartz JC, Sokoloff P. Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 2016-26.
  104. Vorel SR, Ashby CR Jr, Paul M, Liu X, Hayes R, Hagan JJ, et al. Dopamine D3 receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. *J Neurosci* 2002; 22: 9595-603.
  105. Cervo L, Carnovali F, Stark JA, Mennini T. Cocaine-seeking behavior in response to drug-associated stimuli in rats: involvement of D3 and D2 dopamine receptors. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1150-9.
  106. Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth CG, et al. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 1999; 400: 371-5.
  107. Robbins TW, Everitt BJ. Drug addiction: bad habits add up. *Nature* 1999; 398: 567-70.
  108. Ito R, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci* 2002; 22: 6247-53.
  109. Bradberry CW, Barrett-Larimore RL, Jatlow P, Rubino SR. Impact of self-administered cocaine and cocaine cues on extracellular dopamine in mesolimbic and sensorimotor striatum in rhesus monkeys. *J Neurosci* 2000; 20: 3874-83.
  110. Cragg SJ, Hille CJ, Greenfield SA. Functional domains in dorsal striatum of the nonhuman primate are defined by the dynamic behavior of dopamine. *J Neurosci* 2000; 22: 5705-12.
  111. Porrino LJ, Daunais JB, Smith HR, Nader MA. The expanding effects of cocaine: studies in a nonhuman primate model of cocaine self-administration. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27: 813-20.
  112. Letchworth SR, Nader MA, Smith HR, Friedman DP, Porrino LJ. Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *J Neurosci* 2001; 21: 2799-807.
  113. Graybiel AM, Moratalla R, Robertson HA. Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the *c-fos* gene in striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 6912-6.
  114. Vanderschuren LJ, Schoffelmeer AN, Van Leeuwen SD, Hof L, Jonker AJ, Voorn P. Compartment-specific changes in striatal neuronal activity during expression of amphetamine sensitization are the result of drug hypersensitivity. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 2462-8.
  115. Vanderschuren LJ, Di Ciano P, Everitt BJ. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *J Neurosci* 2005; 25: 8665-70.
  116. Wickens JR, Reynolds JN, Hyland BI. Neural mechanisms of reward-related motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 685-90.
  117. Kerr JN, Wickens JR. Dopamine D-1/D-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro. *J Neurophysiol* 2001; 85: 117-24.
  118. Dos Santos Villar F, Walsh JP. Modulation of long-term synaptic plasticity at excitatory striatal synapses. *Neuroscience* 1999; 90: 1031-41.
  119. Reynolds JN, Wickens JR. Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. *Neural Netw* 2002; 15: 507-21.
  120. Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, Lovinger DM. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2003; 26: 184-92.
  121. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13: 244-54.
  122. Haber SN, Fudge JL. The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11: 323-42.
  123. Holt DJ, Graybiel AM, Saper CB. Neurochemical architecture of the human striatum. *J Comp Neurol* 1997; 384: 1-25.
  124. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000; 20: 2369-82.
  125. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanatomy* 2003; 26: 317-330.

## THE DOPAMINERGIC SYSTEM AND ADDICTIONS

**Summary.** Aim. All psychoactive substances with a high abuse potential are characterized by altering the mesocorticolimbic dopaminergic neurotransmission system. In this article it is proposed to review the neurobiological mechanisms that comprise the foundation of the development of addiction. Development. The acute drug intake provokes an increase in extracellular dopamine which, in vulnerable individuals, could be the start of the addictive process. Chronic drug use is accompanied by a reduction in the dopaminergic function with the development of neuroadaptive changes in the mesolimbic and mesocortical pathways. In the prefrontal cortex, the changes in dopaminergic function produce an imbalance between receptors  $D_1$  and  $D_2$ , which leads to a predominance of inhibitory function. Dopaminergic innervation in the amygdala and its interaction with the nucleus accumbens plays an essential role in the conditioning of environmental stimuli, and can trigger the craving and relapse. In drug dependent patients, dopaminergic changes extend from the limbic regions to the associative and sensorimotor striatum, and affect the cortico-striato-cortical circuits. Conclusion. The involvement of the dopaminergic systems is crucial in the development of addiction, from the early phases in which drug use begins as an object-directed instrumental behavior, to the consolidation of the addiction as a compulsive habit, controlled by stimulus-response mechanisms, which progressively invade all aspects of the life of an individual. [REV NEUROL 2007; 44: 23-31]

**Key words.** Addiction. Conditioning. Dopamine. Drugs of abuse. Neuroadaptation. Prefrontal cortex. Relapse. Striatum.

INSTITUTO NACIONAL SOBRE EL ABUSO DE DROGAS

# Serie de Reportes

DE INVESTIGACIÓN

## ABUSO DE LOS ESTEROIDES ANABÓLICOS

### Nota de la Directora

Los informes continuos sobre el abuso de esteroides anabólicos por atletas profesionales –muchos de los cuales se consideran como modelos para los jóvenes– recalcan el hecho de que nos estamos enfrentando a un mensaje perjudicial para nuestra sociedad, es decir, que entre más grande mejor, y que ser el número uno es más importante que cómo se llega a serlo.

El abuso de los esteroides anabólicos difiere del abuso de otras sustancias ilícitas porque el abuso inicial de los esteroides anabólicos no está impulsado por la euforia inmediata que acompaña a la mayoría de las drogas de abuso, como la cocaína, heroína y marihuana, sino más bien por el deseo de los usuarios de cambiar su apariencia y su rendimiento atlético, características de gran importancia para los adolescentes. Los efectos de los esteroides, que incluyen mejorar la confianza y la fuerza, hacen que las personas que los abusan no se fijen en los daños potencialmente serios y de largo plazo que estas sustancias pueden causar.

Si bien los esteroides anabólicos pueden mejorar algunos tipos de rendimiento o ciertos aspectos de la apariencia, son drogas peligrosas que, cuando se usan inapropiadamente, pueden causar una serie de consecuencias severas y de larga duración a la salud que, en algunos casos, pueden ser hasta irreversibles. Los esteroides anabólicos pueden causar ataques tempranos al corazón o al cerebro, tumores en el hígado, fallo renal y graves problemas psiquiátricos. Además, dado que a menudo los esteroides anabólicos se inyectan, los usuarios que comparten agujas o utilizan técnicas no estériles para inyectárselos corren el riesgo de contraer infecciones peligrosas como el VIH/SIDA y la hepatitis B y C.

Espero que tanto los estudiantes como los padres de familia, profesores, entrenadores y otros más, se beneficien de la información sobre los esteroides anabólicos que tenemos en el sitio electrónico del NIDA ([www.steroidabuse.gov](http://www.steroidabuse.gov)) y que se unan a nuestros esfuerzos de prevención y de educación. La participación en los deportes ofrece muchos beneficios para jóvenes y adultos, pero éstos no deberían arriesgar su salud innecesariamente en su empeño por triunfar.

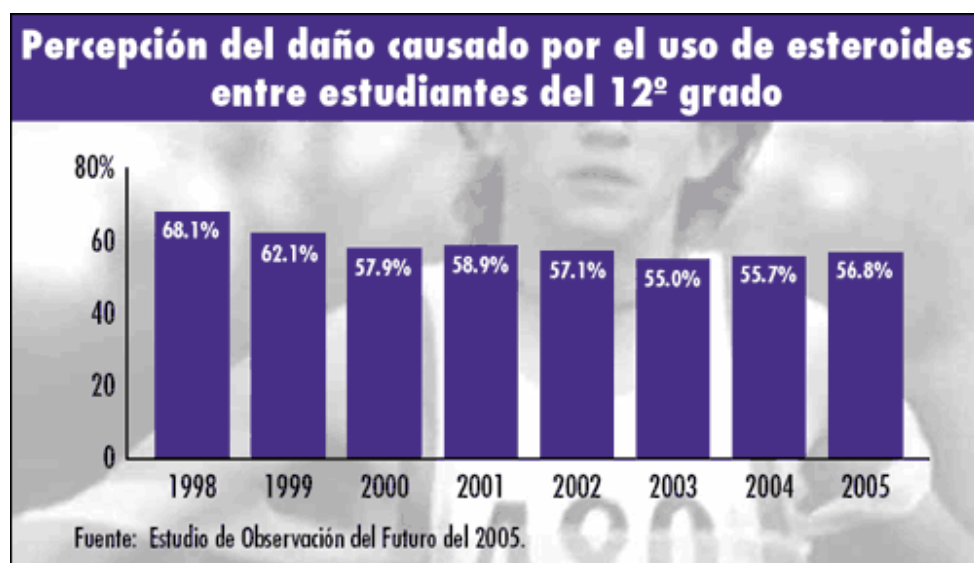
**Nora D. Volkow, M.D.**

Directora  
*Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas*

---

### ¿Qué son los esteroides anabólicos?

"Esteroides anabólicos" es el nombre familiar de unas sustancias sintéticas relacionadas a las hormonas sexuales masculinas (por ejemplo, la testosterona). Promueven el crecimiento del músculo esquelético (efectos anabólicos) y el desarrollo de características sexuales masculinas (efectos androgénicos) tanto en hombres como en mujeres. Se utilizará el término "esteroides anabólicos" en este informe debido a su familiaridad, aunque el término correcto de estos compuestos es esteroides "anabólico-androgénicos".



Los esteroides anabólicos fueron desarrollados a finales de la década de los treinta primordialmente para tratar al hipogonadismo, una condición en la que los testículos no producen suficiente testosterona para un crecimiento, desarrollo, y funcionamiento sexual normales. Los usos médicos primordiales de estos compuestos son para tratar la pubertad tardía, algunos tipos de impotencia, y el desgaste corporal causado por la infección del VIH u otras enfermedades.

Durante la década de los treinta, los científicos descubrieron que los esteroides anabólicos podían facilitar el crecimiento del músculo esquelético en los animales de



laboratorio, lo que llevó al uso de estos compuestos primero por los fisicoculturistas y los levantadores de pesas y después por atletas en otros deportes. El abuso de los esteroides se ha difundido a tal extremo en el atletismo que podría afectar el resultado de las competencias deportivas.

### ¿Qué son los suplementos esteroídicos?

---

En los Estados Unidos se pueden comprar legalmente suplementos como la tetrahidrogestrinona (THG) y la androstenediona (cuyo nombre de la calle es "Andro") sin prescripción médica a través de muchas fuentes comerciales incluyendo las tiendas naturistas. Dentro del cuerpo, los suplementos esteroídicos pueden convertirse en testosterona o un compuesto similar. Se conoce poco sobre los efectos secundarios de los suplementos esteroídicos, pero si cantidades fuertes de estos compuestos aumentan sustancialmente los niveles de testosterona en el cuerpo, entonces también es probable que produzcan los mismos efectos secundarios que los esteroides anabólicos. Con la promulgación en el 2004 de las enmiendas a la Ley sobre Sustancias Controladas, la compra de estos suplementos se hizo ilegal, con la notable excepción de la dehidroepiandrosterona (DHEA).

Esteroides de abuso común	
Esteroides orales	Esteroides inyectables
■ Anadrol (oximetolona)	■ Deca-Durabolín (decanoato de nandrolona)
■ Oxandrin (oxandrolona)	■ Durabolín (fenilpropionato de nandrolona)
■ Dianabol (metandrostenolona)	■ Depo-testosterona (cipionato de testosterona)
■ Winstrol (estanozolol)	■ Equipoise (undecilenato de boldenona)
	■ Tetrahidrogestrinona (THG)

---

### ¿Cuál es el alcance del abuso de los esteroides en los Estados Unidos?

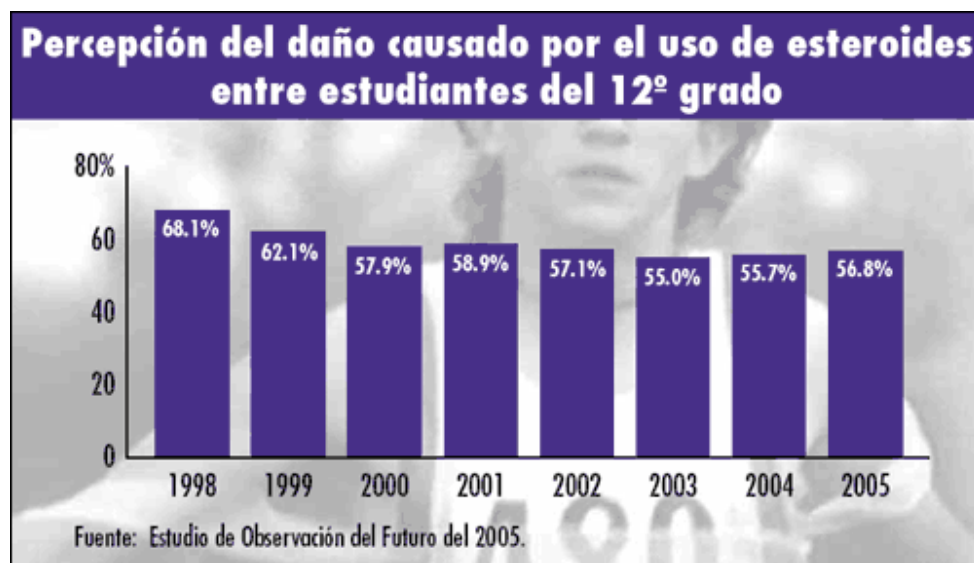
El Estudio de Observación del Futuro del 2005, una encuesta financiada por el NIDA sobre el abuso de drogas entre adolescentes en los colegios medios y secundarios en todos los Estados Unidos, reportó que el uso de los esteroides en el año anterior a la encuesta había disminuido significativamente entre los estudiantes del 8º y del 10º grado, desde que llegó a su punto tope de uso en el 2000. Entre los estudiantes del

12º grado, había una tendencia diferente. Del 2000 al 2004, el uso en el año anterior a la encuesta aumentó, pero en el 2005 hubo una disminución significativa del 2.5 por ciento al 1.5 por ciento.

El abuso de esteroides afecta a personas de diferentes edades. Sin embargo, es difícil calcular la verdadera prevalencia del abuso de esteroides en los Estados Unidos, debido a que muchas de las fuentes de datos que miden el abuso de drogas no incluyen a los esteroides. La evidencia científica indica que el abuso de esteroides anabólicos por atletas puede estar entre el 1 y el 6 por ciento.

### ¿Qué son los esteroides anabólicos?

"Esteroides anabólicos" es el nombre familiar de unas sustancias sintéticas relacionadas a las hormonas sexuales masculinas (por ejemplo, la testosterona). Promueven el crecimiento del músculo esquelético (efectos anabólicos) y el desarrollo de características sexuales masculinas (efectos androgénicos) tanto en hombres como en mujeres. Se utilizará el término "esteroides anabólicos" en este informe debido a su familiaridad, aunque el término correcto de estos compuestos es esteroides "anabólico-androgénicos".



Los esteroides anabólicos fueron desarrollados a finales de la década de los treinta primordialmente para tratar al hipogonadismo, una condición en la que los testículos no producen suficiente testosterona para un crecimiento, desarrollo, y funcionamiento sexual normales. Los usos médicos primordiales de estos compuestos son para tratar la pubertad tardía, algunos tipos de impotencia, y el desgaste corporal causado por la infección del VIH u otras enfermedades.

Durante la década de los treinta, los científicos descubrieron que los esteroides anabólicos podían facilitar el crecimiento del músculo esquelético en los animales de laboratorio, lo que llevó al uso de estos compuestos primero por los fisicoculturistas y los levantadores de pesas y después por atletas en otros deportes. El abuso de los esteroides se ha difundido a tal extremo en el atletismo que podría afectar el resultado de las competencias deportivas.

---

## ¿Qué son los suplementos esteroídicos?

En los Estados Unidos se pueden comprar legalmente suplementos como la tetrahidrogestrinona (THG) y la androstenediona (cuyo nombre de la calle es "Andro") sin prescripción médica a través de muchas fuentes comerciales incluyendo las tiendas naturistas. Dentro del cuerpo, los suplementos esteroídicos pueden convertirse en testosterona o un compuesto similar. Se conoce poco sobre los efectos secundarios de los suplementos esteroídicos, pero si cantidades fuertes de estos compuestos aumentan sustancialmente los niveles de testosterona en el cuerpo, entonces también es probable que produzcan los mismos efectos secundarios que los esteroides anabólicos. Con la promulgación en el 2004 de las enmiendas a la Ley sobre Sustancias Controladas, la compra de estos suplementos se hizo ilegal, con la notable excepción de la dehidroepiandrosterona (DHEA).

Esteroides de abuso común	
Esteroides orales	Esteroides inyectables
■ Anadrol (oximetolona)	■ Deca-Durabolin (decanoato de nandrolona)
■ Oxandrín (oxandrolona)	■ Durabolín (fenilpropionato de nandrolona)
■ Dianabol (metandrostenolona)	■ Depo-testosterona (cipionato de testosterona)
■ Winstrol (estanozolol)	■ Equipoise (undecilenato de boldenona)
	■ Tetrahidrogestrinona (THG)

---

## ¿Cuál es el alcance del abuso de los esteroides en los Estados Unidos?

El Estudio de Observación del Futuro del 2005, una encuesta financiada por el NIDA sobre el abuso de drogas entre adolescentes en los colegios medios y secundarios en todos los Estados Unidos, reportó que el uso de los esteroides en el año anterior a la encuesta había disminuido significativamente entre los estudiantes del 8° y del 10° grado, desde que llegó a su punto tope de uso en el 2000. Entre los estudiantes del 12° grado, había una tendencia diferente. Del 2000 al 2004, el uso en el año anterior a la encuesta aumentó, pero en el 2005 hubo una disminución significativa del 2.5 por ciento al 1.5 por ciento.

El abuso de esteroides afecta a personas de diferentes edades. Sin embargo, es difícil calcular la verdadera prevalencia del abuso de esteroides en los Estados Unidos, debido a que muchas de las fuentes de datos que miden el abuso de drogas no incluyen a los esteroides. La evidencia científica indica que el abuso de esteroides anabólicos por atletas puede estar entre el 1 y el 6 por ciento.

## ¿Por qué abusa la gente de los esteroides anabólicos?

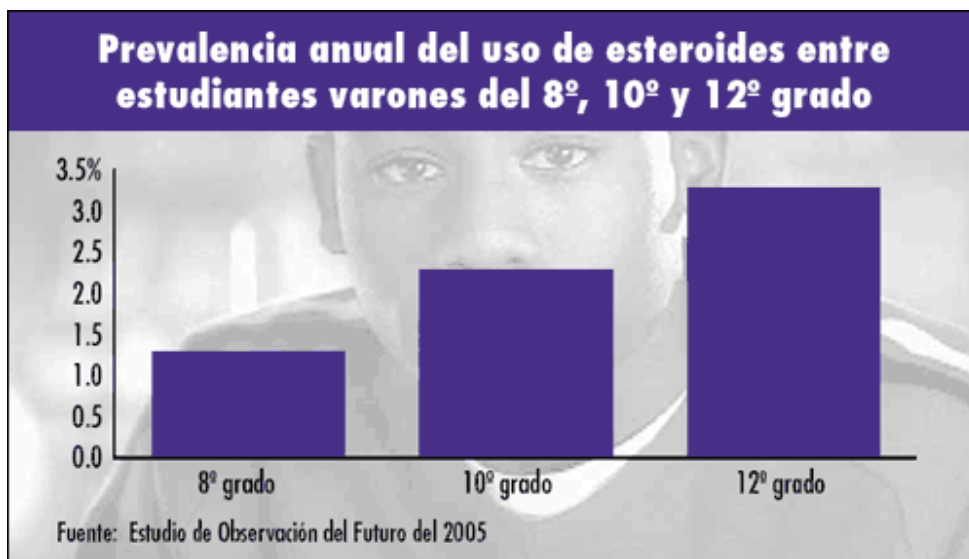
---

Una de las principales razones dadas como causa del abuso de los esteroides es para mejorar el rendimiento en los deportes. De acuerdo con algunas encuestas, se calcula que el abuso de esteroides entre los atletas es menos del 6 por ciento, pero la información proveniente de anécdotas sugiere que el abuso está más extendido. Aunque ya están usándose procedimientos que detectan el uso de esteroides para así desalentar su abuso entre atletas profesionales y olímpicos, constantemente aparecen nuevas drogas de diseño que pasan sin detectarse y que colocan a los atletas dispuestos a hacer trampa un paso más allá de los esfuerzos de detección. Sin embargo, esta dinámica puede estar por cambiar si el proceso de guardar muestras de orina y de sangre para volver a hacerles pruebas en una fecha futura se hace la norma. La alta probabilidad de eventualmente poder detectar los nuevos esteroides de diseño, una vez que exista la tecnología, además del miedo de sanciones retroactivas, le debe dar a los atletas motivo para detenerse a pensar antes de usar estas drogas.

Otra razón dada para tomar esteroides es para aumentar la musculatura o reducir la grasa corporal. Este grupo incluye a algunas personas que padecen de un síndrome de conducta llamado dismorfia muscular en el que la persona tiene una imagen distorsionada de su cuerpo. Los hombres con esta condición se creen que lucen pequeños y débiles, aun cuando son grandes y musculosos. De igual manera, las mujeres con este síndrome creen que parecen gordas y flácidas, aunque en realidad sean delgadas y musculosas.

Algunas personas que abusan de los esteroides para aumentar su musculatura han sufrido abuso físico o sexual. En una serie de entrevistas con levantadores de pesas del sexo masculino, un 25 por ciento de aquellos que abusaban de esteroides informaron que conservaban recuerdos de abuso físico o sexual en su infancia. De igual manera, entre las levantadoras de pesas del sexo femenino que habían sido violadas, se reportó el doble de uso de esteroides anabólicos u otra droga que supone logra el crecimiento muscular, en comparación con las levantadoras de peso que nunca habían sido violadas. Además, casi todas las que habían sido violadas informaron que habían aumentado marcadamente sus actividades fisicoculturistas después del ataque. Ellas opinaban que siendo más corpulentas y fuertes desalentarían nuevos ataques porque los hombres las encontrarían intimidantes o poco atractivas.





Finalmente, algunos adolescentes abusan de los esteroides como parte de un patrón de comportamiento de alto riesgo. Estos adolescentes también corren otros riesgos como conducir cuando han bebido alcohol, portar armas, no ponerse un casco cuando salen en moto y abusar de otras drogas ilícitas. Los trastornos como la dismorfia muscular o un historial de abuso físico o sexual, o de conductas de alto riesgo han sido asociados con un mayor riesgo de iniciar o continuar con el abuso de los esteroides.

---

### ¿Cómo se abusan los esteroides anabólicos?

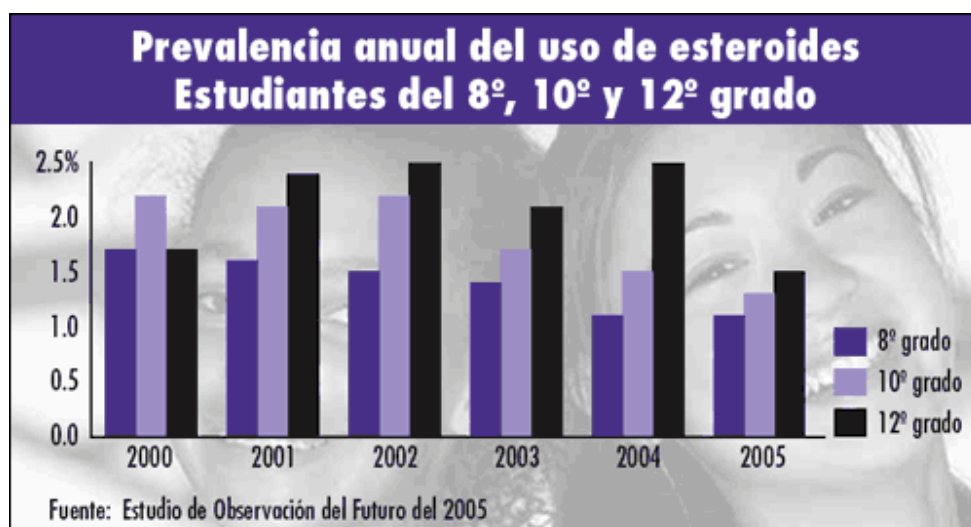
Algunos esteroides anabólicos se toman oralmente, otros se inyectan intramuscularmente, y otros vienen en ungüentos (gels) o cremas que se frotran en la piel. Las dosis utilizadas por los abusadores pueden ser entre 10 y 100 veces mayores a las dosis utilizadas para afecciones médicas.

#### Uso "cíclico", en "montones" y en "pirámides"

Los esteroides a menudo se abusan siguiendo patrones llamados "ciclos", que significa que los usuarios toman dosis múltiples de esteroides a lo largo de un período específico de tiempo, dejan de tomarlos por un período y después vuelven a comenzar. Los usuarios a menudo también mezclan varios diferentes tipos de esteroides en un proceso llamado "amontonamiento". Al "amontonar" las drogas, lo que típicamente hacen los abusadores de esteroides es tomar dos o más esteroides anabólicos diferentes, mezclando los orales y/o los inyectables, y algunas veces incluyen compuestos diseñados para uso veterinario. Los abusadores piensan que los diferentes esteroides interactúan para producir un efecto mayor en la musculatura del que se lograría si cada droga fuese tomada por separado, una teoría que no ha sido científicamente comprobada.

Otra manera de abusar de los esteroides es tomándolos en forma de "pirámide". En este proceso, los usuarios lentamente incrementan el abuso de los esteroides (aumentando el número de esteroides que toman o la dosis y la frecuencia de uno o más esteroides usados juntos), llegando a un punto máximo alrededor de la mitad del ciclo y de ahí gradualmente disminuyendo la dosis hasta llegar al final del ciclo. A menudo los usuarios toman las dosis en forma de pirámide en ciclos de 6 a 12 semanas. Al principio del ciclo, comienzan con dosis bajas de las drogas "amontonadas" y poco a poco van aumentando la dosis. En la

segunda mitad del ciclo, las dosis se reducen gradualmente hasta llegar a cero. A veces continúan con un segundo ciclo en el cual siguen entrenándose pero sin usar drogas. Los abusadores creen que al tomar las drogas en forma de pirámide le dan al cuerpo tiempo suficiente para adaptarse a las dosis más altas y que el ciclo sin drogas permite la recuperación del sistema hormonal. Al igual que con el "amontonamiento", los beneficios percibidos de las pirámides y de los ciclos no tienen respaldo científico.



### ¿Cuáles son las consecuencias del abuso de los esteroides a la salud?

El abuso de los esteroides anabólicos ha sido asociado con una gran diversidad de efectos secundarios adversos que van desde algunos que son físicamente poco atractivos como el acné y el desarrollo de los senos en los hombres, hasta otros que ponen en peligro la vida, como ataques al corazón y cáncer del hígado. La mayoría de estos efectos son reversibles si el abusador deja de tomar las drogas, pero algunos son permanentes, como la voz más profunda en las mujeres.

La mayoría de los datos sobre los efectos a largo plazo de los esteroides anabólicos en los humanos provienen de reportes clínicos y no de estudios epidemiológicos formales. Según los reportes clínicos, parece que la incidencia de efectos potencialmente fatales es baja, pero es posible que no se reconozcan o no se reporten todos los efectos adversos graves, especialmente porque pueden ocurrir muchos años más tarde. Los datos de estudios en animales parecen respaldar esta posibilidad. Un estudio encontró que cuando se exponen ratones machos a esteroides durante una quinta parte de su vida en dosis similares a aquellas tomadas por los atletas humanos, el resultado es un alto porcentaje de muertes prematuras.

### Sistema hormonal

El abuso de esteroides interrumpe la producción normal de hormonas en el cuerpo causando cambios tanto reversibles como irreversibles. Los cambios reversibles incluyen una producción reducida de espermatozoides y encogimiento de los testículos (atrofia testicular). Entre los cambios irreversibles están la calvicie de patrón masculino y el desarrollo de senos (ginecomastia) en los hombres. En un estudio de fisiculturistas varones, más de la mitad tenían atrofia testicular o ginecomastia, o ambas.

En el cuerpo femenino, los esteroides anabólicos causan la masculinización. El tamaño de los senos y la grasa corporal disminuyen, la piel se vuelve áspera, el clítoris se agranda y la voz se hace más profunda. Las mujeres pueden experimentar un crecimiento excesivo del vello corporal pero pierden el cabello. Con el uso continuo de los esteroides, algunos de estos efectos se vuelven irreversibles.

### **Sistema musculoesquelético**

Los niveles crecientes de testosterona y otras hormonas sexuales generalmente provocan el crecimiento rápido que ocurre durante la pubertad y la adolescencia y también proporcionan las señales para que este crecimiento se detenga. Cuando un niño o adolescente toma esteroides anabólicos, los niveles artificialmente altos que resultan de las hormonas sexuales pueden mandar señales a los huesos para que dejen de crecer antes de lo que normalmente lo hubieran hecho.

### **Sistema cardiovascular**

El abuso de los esteroides ha sido asociado con enfermedades cardiovasculares, incluyendo ataques al corazón y al cerebro, incluso en atletas menores de 30 años. Los esteroides contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, en parte porque alteran los niveles de las lipoproteínas que llevan el colesterol en la sangre. Los esteroides, particularmente los de tipo oral, aumentan el nivel de la lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y disminuyen el nivel de la lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Los niveles altos de LDL y bajos de HDL aumentan el riesgo de arteriosclerosis, una condición en que las sustancias lipoides se depositan dentro de las arterias alterando el flujo sanguíneo. Si la sangre no llega al corazón, el resultado puede ser un ataque al corazón. Si la sangre no llega al cerebro, el resultado puede ser un ataque al cerebro o apoplejía.

Los esteroides también aumentan el riesgo de que se formen coágulos de sangre en los vasos sanguíneos, lo que puede interrumpir el flujo sanguíneo, lesionando el músculo cardíaco de manera que no bombee eficientemente la sangre.

### **Hígado**

El abuso de los esteroides ha sido asociado con tumores hepáticos y una afección poco común llamada peliosis hepática, en la que se forman quistes llenos de sangre en el hígado. A veces, tanto los tumores como los quistes pueden reventarse causando hemorragias internas.

### **Piel**

El abuso de los esteroides puede provocar acné y quistes, así como piel y pelo grasiento.

### **Infecciones**

Muchos de los abusadores que se inyectan esteroides anabólicos utilizan técnicas no estériles para inyectarse, o comparten agujas contaminadas con otros abusadores. Además, algunas preparaciones de esteroides están fabricadas ilegalmente en condiciones no estériles. Estos factores ponen a quienes abusan de los esteroides a riesgo de contraer infecciones virales potencialmente mortales como el VIH y la hepatitis B y C. Los abusadores también pueden desarrollar una endocarditis infecciosa, una enfermedad bacteriana que produce una inflamación potencialmente mortal del recubrimiento interno del corazón. Además, las infecciones bacterianas pueden producir dolor y la formación de abscesos en los sitios de la inyección.

## Posibles consecuencias a la salud del abuso de los esteroides anabólicos

### Sistema hormonal

#### Hombres

- Infertilidad
- Desarrollo de senos
- Encogimiento de los testículos
- Calvicie de patrón masculino

#### Mujeres

- Agrandamiento del clitoris
- Crecimiento excesivo de vellos corporales
- Calvicie de patrón masculino

### Sistema musculoesquelético

- Poca estatura (cuando se usa en la adolescencia)
- Rotura de los tendones

### Sistema cardiovascular

- Aumento del colesterol LDL y disminución del HDL
- Presión arterial alta
- Ataques al corazón
- Agrandamiento del ventrículo izquierdo del corazón

### Hígado

- Cáncer
- Peliosis hepática
- Tumores

### Piel

- Acné severo y quistes
- Cuero cabelludo grasiento
- Ictericia
- Retención de líquidos

### Infección

- VIH/SIDA
- Hepatitis

### Efectos psiquiátricos

- Furia, agresión
- Manías
- Delirios



## ¿Qué efectos tienen los esteroides anabólicos sobre la conducta?

---

Los informes de algunos casos y estudios pequeños indican que los esteroides anabólicos usados en dosis altas aumentan la irritabilidad y la agresión. Algunos abusadores de esteroides reportan que han cometido actos agresivos como altercados físicos, robos a mano armada, hurtos, vandalismo o violaciones de domicilios. Los abusadores que han cometido actos de agresión o crímenes contra la propiedad generalmente informan que realizan estos comportamientos con más frecuencia cuando están usando esteroides que cuando no han tomado drogas. Un estudio reciente sugiere que los efectos sobre el estado de ánimo y conductuales que se ven durante el abuso de esteroides anabólicos androgénicos pueden ser el resultado de cambios hormonales secundarios.

Los científicos han tratado de probar la asociación entre los esteroides anabólicos y la agresión administrando dosis altas de esteroides o de placebos por días o semanas a voluntarios humanos y pidiéndoles que informen sobre sus síntomas conductuales. A la fecha, se han realizado cuatro de estos estudios. En tres de ellos, las dosis altas de esteroides produjeron más sentimientos de irritabilidad y agresión que el placebo, aunque los efectos parecieron ser sumamente variables en los diferentes voluntarios. En un estudio, las drogas no tuvieron ese efecto. Una explicación posible, de acuerdo a los investigadores, es que no todos los esteroides anabólicos aumentan la irritabilidad y la agresión. Los estudios recientes en animales muestran un aumento en la agresión después de que se administran los esteroides.

En unos pocos estudios controlados, una minoría de los voluntarios reportaron agresión o comportamientos adversos obvios como resultado de la administración de esteroides anabólicos.

En resumen, no se conoce hasta qué punto el abuso de los esteroides contribuye a la violencia y a trastornos conductuales. Al igual que con las complicaciones a la salud que resultan del uso de esteroides, la prevalencia de casos extremos de violencia y de trastornos conductuales parece ser baja, pero puede ser que no se reporta lo suficiente o no se reconoce como tal.

Las investigaciones también indican que algunos usuarios recurren a otras drogas para aliviar ciertos efectos negativos de los esteroides anabólicos. Por ejemplo, un estudio de 227 hombres admitidos en 1999 a un centro privado de tratamiento para la adicción a la heroína y otros opioides, encontró que el 9.3 por ciento habían abusado de esteroides anabólicos antes de probar ninguna otra droga ilícita. De estos 9.3 por ciento, la primera vez que el 86 por ciento usó opioides fue para contrarrestar el insomnio y la irritabilidad causados por los esteroides anabólicos.

## ¿Son adictivos los esteroides anabólicos?

---

Un porcentaje indeterminado de abusadores de esteroides puede que se vuelvan adictos a la droga, según se evidencia por el uso continuo de los esteroides a pesar de los problemas físicos y los efectos negativos sobre las relaciones sociales. También suelen perder mucho tiempo y dinero obteniendo las drogas, que es otra indicación de que pueden estar adictos. Las personas que abusan de esteroides pueden padecer de los síntomas del síndrome de abstinencia ("*withdrawal*") cuando dejan de tomar esteroides, entre los cuales están cambios en el estado de ánimo, fatiga, desasosiego, pérdida de apetito, insomnio, disminución del deseo sexual y deseo vehemente por seguir usando esteroides. El síntoma

más peligroso del síndrome de abstinencia es la depresión porque a veces lleva a intentos de suicidio. Sin tratamiento, algunos de los síntomas depresivos asociados con la abstinencia de los esteroides anabólicos pueden durar un año o más después de que el abusador ha dejado de usar las drogas.

---

## **¿Qué se puede hacer para prevenir el abuso de los esteroides?**

La mayoría de los esfuerzos de prevención en los Estados Unidos hoy en día se concentran en los atletas que participan en las Olimpiadas y deportes profesionales. Son pocos los distritos escolares que realizan pruebas de detección para el abuso de drogas ilícitas. Se calcula que alrededor del 9 por ciento de los colegios secundarios realizan algún tipo de programa para detectar el uso de drogas, se presume que concentrándose en los atletas, pero que menos del 4 por ciento de los colegios secundarios del país realizan pruebas de detección específicas para ver si sus atletas usan esteroides. Actualmente se están realizando estudios para determinar si este tipo de pruebas de detección reduce el abuso de drogas.

Las investigaciones sobre los programas educativos de esteroides han demostrado que cuando sólo se enseña a los estudiantes sobre los efectos adversos de estas drogas, no se convencer de que ellos personalmente pueden ser adversamente afectados ni tampoco se disuaden de tomar esteroides en el futuro. Para convencer a los adolescentes de los efectos negativos de los esteroides anabólicos resulta más efectivo presentarles tanto los riesgos como los beneficios del uso de estas drogas ya que, según los investigadores, aparentemente ellos encuentran el enfoque equilibrado más creíble.

---

## **Las investigaciones sobre la prevención financiadas por el NIDA ayudan a reducir el abuso de esteroides.**

Un enfoque más sofisticado ha mostrado ser prometedor en la prevención del abuso de esteroides entre miembros de equipos deportivos de las escuelas secundarias. El programa de "Entrenamiento y Aprendizaje de los Atletas para Evitar los Esteroides" (ATLAS, por sus siglas en inglés) está mostrando a los jugadores de fútbol americano del colegio secundario que no necesitan de los esteroides para desarrollar músculos poderosos y mejorar su rendimiento atlético. Al educar a los estudiantes atletas sobre los efectos dañinos de los esteroides anabólicos y proporcionarles alternativas de nutrición y de entrenamiento en el levantamiento de pesas, el programa ATLAS ha aumentado los comportamientos saludables de los jugadores de fútbol mientras que ha disminuido sus intenciones de abusar de esteroides. En el programa, los entrenadores y los líderes de los equipos deportivos instruyen a los jugadores sobre los efectos dañinos de los esteroides anabólicos y otras drogas ilícitas en el rendimiento deportivo inmediato y discuten sobre cómo rechazar las ofertas de drogas.

Los estudios demuestran que, en comparación con un grupo de control, al año de haber completado el programa, los estudiantes del programa ATLAS en 15 escuelas secundarias tenían:

- La mitad de la incidencia de abuso nuevo de esteroides anabólicos y menos intención de abusarlos en el futuro;
- Menos abuso de alcohol, marihuana, anfetaminas y narcóticos;
- Menos abuso de suplementos que mejoran el "rendimiento atlético";

- Menos probabilidad de realizar comportamientos de riesgo abusando de sustancias peligrosas, como tomar alcohol y conducir;
- Mayor protección contra el abuso de esteroides y otras sustancias. Es decir, menos interés en probar esteroides, menos deseo de abusarlos, mayor conocimiento de las alternativas al abuso de esteroides, una mejor imagen corporal y mayor conocimiento de los suplementos dietéticos.

El programa "Atletas que se Enfocan en Alternativas Saludables de Ejercicio y Nutrición" (ATHENA, por sus siglas en inglés) sigue el patrón del programa ATLAS, pero fue diseñado para las jóvenes adolescentes que están en equipos deportivos. Pruebas de detección temprana de las muchachas inscritas en el programa ATHENA muestran una disminución significativa en comportamientos arriesgados. Mientras que los comportamientos de riesgo antes de la temporada eran similares entre los grupos de control y las participantes en el programa ATHENA, durante la temporada del deporte, las atletas en el grupo de control tenían tres veces más probabilidad de comenzar a usar pastillas para adelgazar y casi el doble de comenzar a abusar de otras sustancias para dar forma al cuerpo, incluyendo anfetaminas, esteroides anabólicos y suplementos para desarrollar la musculatura. El uso de pastillas para adelgazar aumentó entre el grupo de control, mientras que entre las participantes del programa ATHENA, su uso bajó a casi la mitad de los niveles de antes de la temporada. Además, las atletas que participaban en el programa ATHENA tenían menos probabilidad de ser sexualmente activas, más probabilidad de utilizar el cinturón de seguridad, menos probabilidad de ir en un carro con un conductor ebrio y sufrían menos lesiones durante la temporada deportiva.

Tanto el Congreso como la Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental (SAMHSA) han endosado a ATLAS y a ATHENA como programas modelo de prevención. Estos programas de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón recibieron el primer premio anual "Champion Award" del 2006, otorgado por la revista Sports Illustrated.

---

### **¿Qué tratamientos son efectivos para el abuso de los esteroides anabólicos?**

Se han realizado pocos estudios sobre los tratamientos para el abuso de los esteroides anabólicos. El conocimiento actual está basado primordialmente en las experiencias de un pequeño número de médicos que han trabajado con pacientes con síntomas del síndrome de abstinencia de esteroides. Los médicos descubrieron que en algunos casos es suficiente la terapia de apoyo. Se instruye a los pacientes sobre lo que pueden sentir cuando dejan de usar las drogas y se les evalúa para detectar si tienen pensamientos suicidas. Si los síntomas de abstinencia son severos o prolongados, puede ser necesario el uso de medicamentos u hospitalización.

Algunos medicamentos que se han utilizado para tratar el síndrome de abstinencia de los esteroides restauran el sistema hormonal después de que éste ha sido interrumpido por el abuso de esteroides. Otros medicamentos atacan los síntomas específicos del síndrome de abstinencia como, por ejemplo, los antidepresivos para tratar la depresión y los analgésicos para los dolores de cabeza, de músculos y de articulaciones.

Algunos pacientes requieren asistencia que va más allá de un simple tratamiento farmacológico de los síntomas de abstinencia y se les trata con terapias conductuales.

## ¿Dónde se puede conseguir más información científica sobre el abuso de los esteroides?

Para aprender más sobre los esteroides anabólicos y otras drogas de abuso, comuníquese con el Centro Nacional de Información sobre Alcohol y Drogas (NCADI) al 800-729-6686. Hay especialistas de información disponibles para ayudarlo en inglés o en español para localizar información y recursos. Se pueden obtener hojas informativas, incluyendo los *InfoFacts*, sobre los efectos a la salud de los esteroides anabólicos y otras drogas de abuso así como otros temas relacionados a drogas en el sitio Web del NIDA ([www.drugabuse.gov](http://www.drugabuse.gov)), o los pueden ordenar gratuitamente tanto en inglés como en español, del NCADI en la página [www.health.org](http://www.health.org).

## Glosario

---

**Adicción:** Una enfermedad crónica con recaídas caracterizada por la búsqueda y el uso compulsivo de la droga, y por cambios químicos en el cerebro de larga duración.

**Analgésicos:** Un grupo de medicamentos que reduce el dolor.

**Antidepresivos:** Un grupo de medicamentos utilizados para tratar los trastornos depresivos.

**Efectos anabólicos:** Crecimiento o engrosamiento de los tejidos de los sistemas no reproductivos –incluyendo los músculo esqueléticos, los huesos, la laringe y las cuerdas vocales– y una disminución en la grasa corporal, todo inducido por drogas.

**Efectos androgénicos:** Los efectos de una droga sobre el crecimiento del sistema reproductivo masculino y el desarrollo de características sexuales masculinas secundarias.

**Hormona:** Una sustancia química formada en las glándulas del cuerpo y transportada por la sangre a los órganos y tejidos donde influye en la función, estructura y comportamiento de los mismos.

**Hormonas sexuales:** Las hormonas que se encuentran en cantidades mayores en un sexo que en el otro. Las hormonas sexuales masculinas son los andrógenos, que incluyen la testosterona, mientras que las hormonas sexuales femeninas son los estrógenos y las progesteronas.

**Placebo:** Una sustancia inactiva (píldora, líquido, etc.) que se administra a un grupo de comparación, como si fuese una terapia, pero que no tiene ningún valor terapéutico excepto que sirve como control negativo.

**Síndrome de abstinencia ("withdrawal"):** Los síntomas que se producen cuando se suspende o se reduce el uso crónico de una droga adictiva.

**Sistema cardiovascular:** El corazón y los vasos sanguíneos.

**Sistema musculoesquelético:** Los músculos, los huesos, los tendones y los ligamentos.

---



## Referencias

---

- Bahrke MS, Yesalis CE, Wright JE. Psychological and behavioral effects of endogenous testosterone and anabolic-androgenic steroids: an update. *Sports Med* 22(6):367–390, 1996.
- Berning JM, Adams KJ, Stamford BA. Anabolic steroid usage in athletics: facts, fiction, and public relations. *J Strength Conditioning Res* 18(4):908–917, 2004.
- Blue JG, Lombardo JA. Steroids and steroid-like compounds. *Clin Sports Med* 18(3):667–689, 1999.
- Bronson FH, Matherne CM. Exposure to anabolicandrogenic steroids shortens life span of male mice. *Med Sci Sports Exerc* 29(5):615–619, 1997.
- Brower KJ. Withdrawal from anabolic steroids. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:338–343, 1997.
- Daly RC, y colegas. Neuroendocrine and behavioral effects of high-dose anabolic steroid administration in male normal volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 28(3):317–331, 2003.
- Elliot D, Goldberg L. Intervention and prevention of steroid use in adolescents. *Am J Sports Med* 24(6):S46–S47, 1996.
- Goldberg L, y colegas. Anabolic steroid education and adolescents: Do scare tactics work? *Pediatrics* 87(3):283–286, 1991.
- Goldberg L, y colegas. Effects of a multidimensional anabolic steroid prevention intervention: The Adolescents Training and Learning to Avoid Steroids (ATLAS) Program. *JAMA* 276(19):1555–1562, 1996.
- Goldberg L, y colegas. The ATLAS program: Preventing drug use and promoting health behaviors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154(4):332–338, 2000.
- Gottfredson GD, y colegas. *The national study of delinquency prevention in schools*. Ellicott City, MD: Gottfredson Associates, Inc., 2000.
- Green y colegas. NCAA study of substance use and abuse habits of college student-athletes. *Clin J Sport Med* 11(1):51–56, 2001.
- Gruber AJ, Pope HG Jr. Compulsive weight lifting and anabolic drug abuse among women rape victims. *Compr Psychiatry* 40(4):273–277, 1999.
- Gruber AJ, Pope HG Jr. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in women. *Psychother Psychosom* 69:19–26, 2000.
- Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am* 272(2):76–81, 1995.
- Leder BZ, y colegas. Oral androstenedione administration and serum testosterone concentrations in young men. *JAMA* 283(6):779–782, 2000.
- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. Creatine and androstenedione—two "dietary

supplements." 40(1039):105–106. New Rochelle, NY: The Medical Letter, Inc., 1998.

Middleman AB, y colegas. High-risk behaviors among high school students in Massachusetts who use anabolic steroids. *Pediatrics* 96(2):268–272, 1995.

Pope HG Jr, Kouri EM, Hudson MD. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 57(2):133–140, 2000.

Porcerelli JH, Sandler BA. Anabolic-androgenic steroid abuse and psychopathology. *Psychiatr Clin North Am* 21(4):829–833, 1998.

Rich JD, Dickinson BP, Flanigan TP, Valone SE. Abscess related to anabolic-androgenic steroid injection. *Med Sci Sports Exerc* 31(2):207–209, 1999.

Stilger VG, Yesalis CE. Anabolic-androgenic steroid use among high school football players. *J Community Health* 24(2):131–145, 1999.

Su T-P, y colegas. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *JAMA* 269(21):2760–2764, 1993.

Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher, EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 41(1):1–15, 1998.

Verroken M. Hormones and Sport. Ethical aspects and the prevalence of hormone abuse in sport. *J Endocrinol* 170(1):49–54, 2001.

Yesalis CE. Anabolic steroids in sports and exercise, 2nd edition. Champaign, IL: *Human Kinetics*. 2000.

Yesalis CE. Androstenedione. Sport dietary supplements update, 2000, *E-SportMed.com*.

Yesalis CE. Trends in anabolic-androgenic steroid use among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151(12):1197–1206.

Yesalis CE, Kennedy NJ, Kopstein AN, Bahrke MS. Anabolic-androgenic steroid use in the United States. *JAMA* 270(10):1217–1221, 1993.

Zorpette G. Andro angst. *Sci Am* 279(6):22–26, 1998.