

Neuroimagen y adicción I: Correlatos neuroanatómicos y funcionales de la administración aguda, el craving y el consumo crónico de psicoestimulantes

Ana Beatriz Fagundo¹, Rocío Martín-Santos^{1,2}, Sergio Abanades^{1,3}, Magí Farré^{1,3}, Antonio Verdejo-García¹

¹Unitat de Recerca en Farmacologia, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-Hospital del Mar), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, 08003 Barcelona

²Servicio de Psiquiatria y Toxicomanías (IAPS), Hospital del Mar, Barcelona

³Universitat Autònoma de Barcelona.

Resumen

En los últimos años ha aumentado el interés por el estudio de los correlatos neurobiológicos del consumo de drogas psicoestimulantes, como la cocaína o el éxtasis. La aplicación de las técnicas de neuroimagen ha permitido examinar “in vivo” los efectos agudos de la administración de estas sustancias, los correlatos cerebrales del deseo intenso por consumirlas (*craving*), o las alteraciones funcionales o morfológicas asociadas al consumo crónico. Los objetivos de esta revisión son: (1) explicar brevemente las técnicas de neuroimagen utilizadas en la investigación de drogodependencias (2) presentar los hallazgos más actualizados de neuroimagen en el estudio de los correlatos cerebrales del consumo de cocaína y MDMA, teniendo en cuenta (i) la administración aguda de la sustancia, (ii) el *craving*, y (iii) los efectos asociados al consumo crónico (3) discutir las implicaciones de estos hallazgos para una mejor comprensión de los procesos adictivos y su tratamiento. Los resultados sugieren que ambas sustancias producen alteraciones cerebrales comunes en regiones como el córtex frontal, estructuras límbicas (ínsula, amígdala e hipocampo) y ganglios basales, predominantemente lateralizadas en el hemisferio derecho. Mientras que la administración aguda se asocia a hiperactivación en estas regiones, que también tienden a activarse en experimentos de inducción de *craving*, durante la abstinencia permanecen hipoactivadas o se evidencian cambios estructurales. La funcionalidad de estas regiones se corresponde con los déficits neuropsicológicos observados en individuos drogodependientes; incluyendo alteraciones de la motivación por reforzadores naturales, el procesamiento emocional, la memoria, las funciones ejecutivas y la toma de decisiones.

— Correspondencia a: _____

Dr. Antonio Verdejo-García. Unitat de Recerca en Farmacologia, IMIM, PRBB.

Dr. Aiguader, 88, 08003-Barcelona. Tel. (+34) 93 316 04 58. Fax (+34) 93 316 04 10

E-mail: averdejo@imim.es



Palabras Clave

Neuroimagen, adicción, cocaína, éxtasis, administración, *craving*, consumo crónico.

Summary

In recent years there is an increasing interest in the study of the neurobiological correlates of psychostimulant use, including cocaine and MDMA. The application of neuroimaging techniques to this field has allowed us to examine "in vivo" the acute effects of psychostimulant drugs administration, the neural correlates of the intense urge for using these drugs (*craving*), and the morphological and functional alterations associated with chronic psychostimulants use. The aims of this review are: (1) To succinctly explain the main neuroimaging techniques applied in drug abuse research. (2) To outline the most updated neuroimaging findings in the study of the neural correlates of cocaine and MDMA use; here, we will consider (i) acute administration of the drug, (ii) experimentally-induced *craving*, and (iii) chronic effects of prolonged drug use. (3) To discuss the relevance of these findings for a better comprehension of addictive disorders and their treatment. The findings reviewed indicate that cocaine and ecstasy use induce common alterations in selected brain regions including the frontal cortex, the limbic system and the basal ganglia; predominantly lateralized in the right hemisphere. Acute drug administration is associated with hyperactivation of these regions, which also occurs during *craving*, whereas hypoactivation and structural damage is observed after chronic use. The putative role of these brain regions is consistent with the neuropsychological deficits observed in chronic drug users, including blunted motivation for natural reinforcers, and alterations in memory, executive functions and decision-making.

Key Words

Neuroimaging, addiction, cocaine, ecstasy, administration, *craving*, chronic use.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un creciente interés por el estudio de los correlatos neurobiológicos del consumo de drogas de abuso. Este interés puede explicarse por el incremento estable de la prevalencia de consumo de estas sustancias, y de la penetrabilidad del consumo en grupos de edad y estratos sociales cada vez más amplios (Informe EMCDDA, 2006); una tendencia que contrasta con la cada vez más consistente evidencia

científica acerca de sus efectos negativos sobre el funcionamiento cerebral y su posible papel en el desarrollo de trastornos psiquiátricos (Verdejo-García et al., 2004).

El consumo y la dependencia de drogas es un fenómeno de enorme complejidad en el que influyen múltiples factores, entre los que los neurobiológicos son sólo una pequeña fracción. Sin embargo, dentro del contexto neurobiológico, el desarrollo y la aplicación de las técnicas de neuroimagen se ha revelado



como una potente herramienta de carácter transversal (que puede emplearse en estudios con animales, y en estudios de farmacología clínica, neuropsicología y tratamiento en humanos) para mejorar nuestra comprensión de los procesos adictivos. La aplicación de las técnicas de neuroimagen al ámbito de las drogodependencias ha permitido en los últimos años examinar "in vivo" los efectos agudos de la administración de sustancias psicoactivas, los correlatos cerebrales del deseo intenso por consumir drogas (craving), o las alteraciones a largo plazo en regiones cerebrales y sistemas neuroquímicos implicados en el consumo crónico y la dependencia. Desde los inicios de su aplicación, y en un periodo temporal relativamente breve, los hallazgos de neuroimagen han contribuido de manera significativa a comprender los sustratos cerebrales de las drogodependencias, y sus repercusiones sobre el funcionamiento neurocognitivo de los consumidores, presentando un importante potencial de diagnóstico y tratamiento en este contexto. En este primer artículo nos centraremos en las investigaciones de neuroimagen sobre los correlatos cerebrales del consumo de psicoestimulantes (cocaína y éxtasis). En un artículo posterior analizaremos las contribuciones de la neuroimagen al estudio de otras drogas de abuso (alcohol, cannabis y opioides). De manera específica, el impacto de la neuroimagen en la investigación de los efectos cerebrales de los psicoestimulantes puede apreciarse de forma intuitiva a través del incremento exponencial del número de trabajos publicados durante los últimos años en esta área (ver Figura 1).

Los objetivos de esta revisión son: (1) hacer una breve descripción de las técnicas de neuroimagen empleadas en los estudios de

drogodependencias; (2) organizar y presentar los hallazgos más actualizados resultantes de la aplicación de las técnicas de neuroimagen al estudio de los correlatos cerebrales del consumo de psicoestimulantes, teniendo en cuenta las distintas fases y estados que caracterizan este consumo, incluyendo: (i) la administración aguda de estas sustancias, (ii) el *craving*, y (iii) los efectos asociados al consumo crónico, que persisten durante la abstinencia; y (3) discutir las implicaciones de estos hallazgos para una mejor comprensión de los procesos adictivos y su tratamiento.

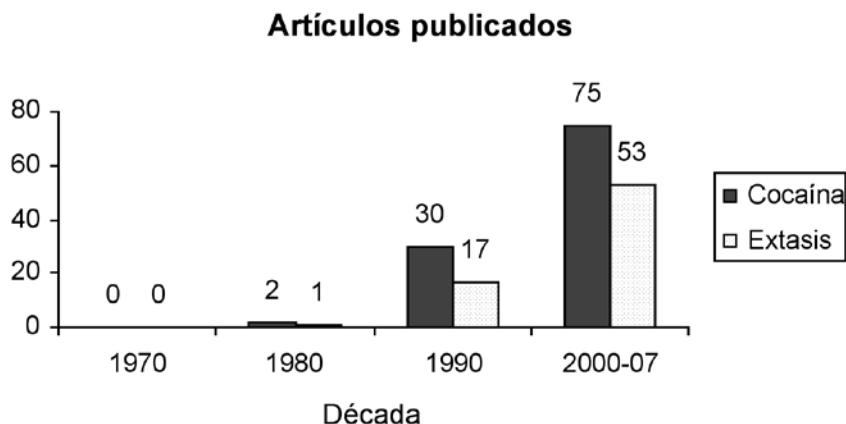
I. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN EMPLEADAS EN EL ÁMBITO DE LAS DROGODEPENDENCIAS

Las técnicas de neuroimagen se pueden agrupar en dos grandes categorías según su aplicación: técnicas estructurales y técnicas funcionales (ver Figura 2). Las técnicas estructurales informan sobre la localización, forma y tamaño de algunas regiones cerebrales y permiten cuantificar los cambios volumétricos o de densidad de tejido cerebral de la sustancia gris y la sustancia blanca, mientras que las técnicas funcionales miden los cambios en la actividad o el metabolismo cerebral, o en parámetros neurofarmacológicos como la densidad de receptores o los niveles de neurotransmisores y metabolitos.

Para la visualización y el análisis del funcionamiento cerebral se emplean dos situaciones experimentales diferentes: (1) "En reposo", cuando no se le exige al sujeto una activación cognitiva-emocional específica; no obstante, en el caso de las drogodependencias, incluiremos dentro de esta categoría aquellos

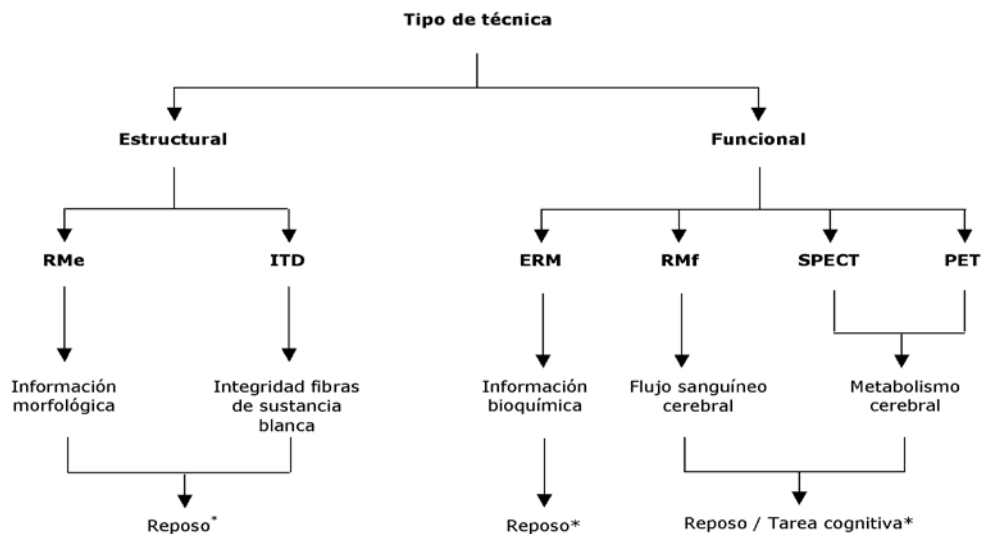


Fig. 1. Estudios de neuroimagen en consumidores de cocaína y éxtasis incluidos en la base de datos Medline (Pubmed) hasta Septiembre 2007*



*Palabras claves utilizadas: brain imaging, neuroimaging, magnetic resonance, MRI, functional magnetic resonance, fMRI, positron emission tomography, PET, single photon emission tomography, SPECT, diffusion tensor imaging, DTI, proton magnetic resonance spectroscopy, MRS, addiction, cocaine, ecstasy, MDMA.

Fig. 2. Técnicas de neuroimagen utilizadas en los estudios de adicción.



* Situación experimental



estudios en los que se utiliza esta situación de reposo para administrar de manera aguda la sustancia objeto de estudio. (2) "Durante neuroactivación", cuando se requiere que el sujeto se implique activamente en el procesamiento de estímulos visuales o auditivos o en la ejecución de tareas de rendimiento. En el caso de las drogodependencias, la neuroactivación se ha focalizado en dos objetivos: (1) La presentación de estímulos asociados al consumo de drogas (parafernalia, "scripts" auditivos detallando experiencias de consumo, imágenes o vídeos), con el objetivo de inducir estados de *craving* e investigar sus correlatos cerebrales (2) La realización de tareas cognitivas: por ejemplo, memorizar palabras, inhibir respuestas motoras automatizadas, o tomar decisiones entre opciones que implican recompensa y riesgo, con el objetivo de investigar la eficiencia de los sustratos cerebrales de los procesos cognitivos elicitados por la tarea. En las técnicas estructurales las imágenes siempre se obtienen en situación de reposo, mientras que para las funcionales se utilizan ambas condiciones (Ver Figura 2).

Las técnicas estructurales más utilizadas en la investigación en drogodependencias son la **Resonancia Magnética estructural (RMe)** y las **Imágenes por Tensor de Difusión (ITD)**. Aunque la tomografía computarizada (**TC**) ha sido durante años la técnica más empleada en la clínica, la elevada dosis de radiación recibida por el paciente, normalmente superior a la suministrada por la radiología convencional, ha limitado su empleo en la investigación. Las limitaciones de la TC han hecho de la **RMe** la técnica de referencia en los estudios de drogodependencias sobre los cambios volumétricos o de densidad de tejido. Esta técnica se basa en un fenómeno físico denominado "resonancia magnética nuclear", mediante el

cual determinados núcleos, al estar sometidos a un campo magnético externo, son capaces de absorber y emitir energía electromagnética. En la práctica clínica se trabaja sólo con los núcleos de átomos de hidrógeno presentes en los diferentes tejidos. Sin embargo, si nuestro objetivo es determinar la integridad de los haces de fibra de sustancia blanca la técnica de elección es siempre la ITD. Esta técnica se basa en la simetría de la difusión del agua en el cerebro. En las fibras de sustancia blanca los haces de axones provocan una difusión paralela a lo largo de la orientación de las fibras conocida como difusión "anisotrópica", que es mayor cuanto más alto sea el grado de madurez axonal. Una de las formas más utilizadas para medirla es una proporción conocida como "anisotropía fraccional" (FA), que será mayor cuanto mejor definido esté el haz de sustancia blanca.

Las técnicas funcionales más utilizadas en los estudios de adicción son la **Resonancia Magnética funcional (RMf)**, la **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**, la **Tomografía por emisión de un único fotón (SPECT)** y la **Espectroscopia por resonancia magnética (ERME)**. La RMf es la técnica que en la actualidad brinda una mejor relación entre la resolución temporal (inferior al segundo) y la resolución espacial (milimétrica) (ver Figura 3). Esta técnica se basa en la detección de las diferencias en la proporción de oxihemoglobina y desoxihemoglobina que se produce durante los estados de reposo y activación cerebral, mediante un proceso conocido como efecto BOLD (Blood Oxygen Level Dependence). Cuando una zona cerebral es activada se produce a nivel fisiológico un incremento del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno superior a las necesidades metabólicas. La consecuencia es un incremento de la oxihemoglobina, que



se traduce en un aumento de la intensidad de la señal suficiente para que pueda ser detectada por la RMf.

El PET y el SPECT en cambio, se basan en la administración de radiotrazadores producidos mediante la incorporación de un radioisótopo a una molécula de interés. Estas técnicas permiten realizar estudios de metabolismo (PET) o de perfusión cerebral (SPECT) y estudios de neurotransmisión, aportando información bioquímica sobre los cambios en la actividad sináptica a través del análisis de la densidad, distribución y grado de ocupación de receptores, enzimas y proteínas transportadoras (por ejemplo receptores de dopamina D2, D3, monoaminoxidasa o transportador de serotonina). La resolución espacial del PET es superior a la mostrada por el SPECT, aunque en ambas técnicas es muy inferior a la proporcionada por la RMf (Ver Figura 3).

Finalmente, la ERM se utiliza, tanto la en la clínica como en la investigación, para medir la composición química de los tejidos basándose en las propiedades magnéticas de determinados núcleos, como el hidrógeno (1H) o el fósforo (31P). Esta técnica permite determinar la distribución espacial de las concentraciones de diferentes metabolitos, como el N-acetilaspártato (NAA, 2,02 ppm), la colina (Cho, 3,22 ppm), el mionositol, la creatina (Cr, 3,03 ppm) o el lactato (Lac, 1,35 ppm). La reducción del NAA es un correlato de daño neuronal y deterioro cognitivo. La colina está aumentada en alteraciones cerebrales que implican incremento de ruptura membranal, mielinización o inflamación, y se considera un reflejo de la densidad celular. El mionositol, por otra parte, es un marcador de pérdida glial; mientras que la creatina suele usarse como referente interno.

2. ALTERACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES ASOCIADAS AL CONSUMO DE PSICOESTIMULANTES: COCAÍNA Y ÉXTASIS

En esta sección presentamos los principales hallazgos sobre los correlatos cerebrales del consumo agudo y crónico de cocaína y éxtasis, dos sustancias psicoactivas de alta prevalencia en el contexto español y europeo (Informe EMCDDA, 2006). Para cada sustancia, se revisarán estudios relevantes agrupados en función de la lógica temporal de los efectos de la droga en el cerebro: (i) cambios agudos, (ii) *craving*¹, y (iii) consecuencias a largo plazo asociadas al consumo crónico; ilustrando los resultados obtenidos con distintas técnicas de neuroimagen. Las consecuencias del consumo crónico se han analizado a distintos niveles: (a) efectos sobre la morfología o estructura del cerebro, (b) efectos sobre la funcionalidad del cerebro, y (c) en términos de alteraciones de la actividad cerebral que repercuten en el rendimiento cognitivo. En este último caso, es frecuente utilizar paradigmas neuropsicológicos específicos que miden habilidades de memoria, función ejecutiva (memoria de trabajo, planificación, inhibición de respuesta) y toma de decisiones (ver Tabla 1); éstas son las funciones más intensa y comúnmente afectadas por el consumo de distintas drogas (Verdejo-García et al., 2004).

2.1. Cocaína y anfetaminas

2.1.1. Correlatos cerebrales de la administración aguda de cocaína y anfetaminas.

El consumo agudo de cocaína y otros estimulantes se ha asociado a un incremento



Fig. 3. Resolución espacial (RE) y temporal (RT) y grado de invasividad de las distintas técnicas de neuroimagen.

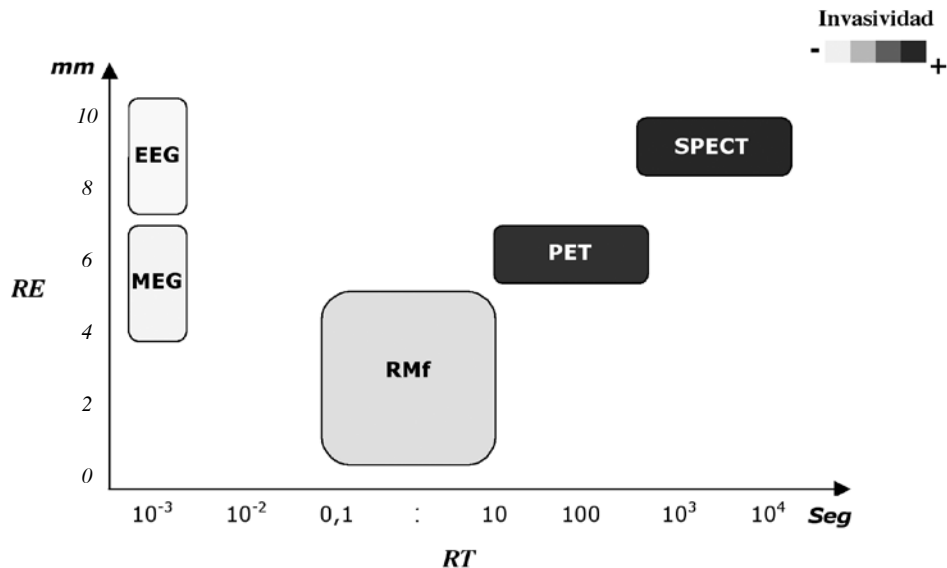


Fig. 4. Áreas cerebrales implicadas en la adicción (A insertar junto a Tabla 2 para una mejor comprensión de ésta).

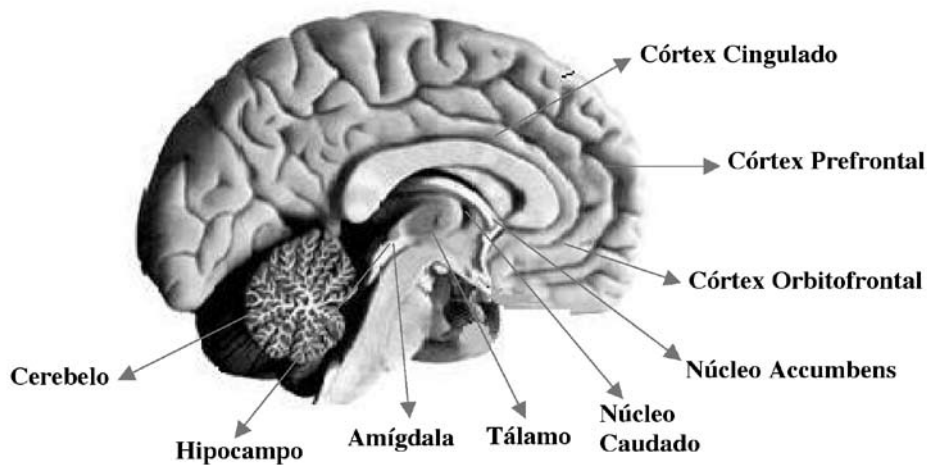




Tabla 1. Paradigmas neuropsicológicos utilizados en diseños de neuroimagen funcional en condiciones de activación.

Proceso Cognitivo	Tareas Neuropsicológicas	Descripción de la tarea
<i>Memoria</i>	Pares asociados	- Emparejar dos estímulos previamente relacionados
<i>Memoria de trabajo (Working memory)</i>	N-back	- Ante una serie continua de estímulos, responder cuando el estímulo objeto se presenta después de uno (N=1), dos (N=2) o tres (N=3) estímulos distractores
<i>Inhibición</i>	Stroop	- Los estímulos son nombres de colores impresos en un color discordante. Nombrar el color, en lugar de leer la palabra - Responder con rapidez cuando se presenta el estímulo objetivo, e inhibir la respuesta cuando se presentan estímulos distractores (p.e.: responder cuando aparece cualquier letra del abecedario excepto la "X")
	Go/ No Go	- Responder con rapidez a un estímulo objetivo, excepto cuando aparece una señal independiente que indica detener la respuesta (p.e.: responder siempre que aparezca una "X", pero detener la respuesta cuando va seguida de un estímulo auditivo)
	Stop-Signal Task	
<i>Toma de decisiones</i>	Cambridge Risk Task	- Elegir entre dos opciones de recompensa que producen un conflicto entre la probabilidad de ganar y la cantidad asociada (p.e.: elegir entre un 10% de posibilidades de ganar 100 Euros, o un 90% de ganar 10 Euros) - Elegir entre cuatro barajas de cartas que producen ganancias/ pérdidas que varían en el valor de las recompensas inmediatas y castigos demorados (p.e.: dos barajas producen altas recompensas y castigos desproporcionados, y dos barajas producen bajas recompensas pero pequeños castigos)
	Iowa Gambling Task	



del metabolismo tanto en áreas corticales, con predominio del lóbulo frontal, como en regiones subcorticales implicadas en el circuito del refuerzo (estriado, amígdala, hipocampo, tálamo o área tegmental ventral) (Ver Figura 4).

Estudios iniciales con SPECT demostraron que en individuos consumidores de cocaína se producen incrementos de hasta el 40% del flujo sanguíneo regional en los ganglios basales y el córtex frontal tras la administración intravenosa de 40/48 mg. de cocaína (Wallace et al., 1996; Pearlson et al., 1993), patrón observado también en pacientes policonsumidores (London et al., 1990). En estudios con RMf (Breiter et al., 1997) se han descrito además incrementos de la actividad cerebral en el núcleo estriado, el tálamo, la ínsula y el hipocampo tras la administración de 0,6 mg/kg de cocaína. Estos resultados han sido replicados en estudios posteriores. Kufahl et al. (2005) encontraron que tras la administración de una inyección de cocaína de 20 mg/70 kg se producían incrementos de la señal BOLD en áreas del córtex prefrontal anterior y orbitofrontal, y en regiones de los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales, incluyendo el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, el giro parahipocámpal y la amígdala. Utilizando un paradigma de autoadministración de cocaína durante la RMf (los individuos pulsaban un botón cada vez que quieren que se les administre la sustancia, aunque ésta se produce en intervalos fijos de 5 minutos), se han observado cambios de activación cerebral post-inyección consistentes con incrementos de la activación en una amplia red de estructuras fronto-basales predominantemente lateralizadas en el hemisferio derecho, incluyendo el córtex orbitofrontal y cingulado, la ínsula, el núcleo

estriado, el tálamo o el cerebelo (Risner et al. 2005). Estos resultados se correlacionaron con informes subjetivos de "placer" y *craving*, que mostraron un importante solapamiento de las regiones mencionadas. Finalmente, mediante ERM también se ha demostrado que la administración aguda de cocaína (dosis de 0.4 mg/kg) produce aumentos de los picos de NAA en el núcleo estriado (Christensen et al., 2000), reflejando el incremento de la actividad neuronal asociado a la acción aguda de la sustancia.

2.1.2. Correlatos cerebrales del *craving* de cocaína y anfetaminas.

Los consumidores de cocaína u otras sustancias habitualmente refieren un incremento del deseo de consumo, y en algunos casos recaídas, cuando están expuestos a situaciones ambientales y contextos asociados a la droga. Diversos estudios han examinado la activación cerebral asociada a la inducción de estados de *craving* mediante paradigmas experimentales. Los resultados apuntan a un incremento de la activación cerebral en el cortex prefrontal, el cortex temporal medial, la amígdala y el cerebelo, todas estas regiones encargadas de integrar los aspectos cognitivos y emocionales que permiten relacionar los estímulos ambientales con la sensación de *craving*.

Grant et al. (1996) usando PET y vídeos de parafernalia relacionada con drogas y escenas de consumo demostraron activaciones del córtex frontal dorsolateral, orbitofrontal, córtex parietal, temporal medial y los ganglios basales en trece consumidores de cocaína. En estos sujetos la respuesta de *craving* estaba significativamente asociada con cambios en la activación de la amígdala. Estos resultados fueron replicados en un estudio posterior



del mismo laboratorio en el que se usaron cintas que describían sensaciones asociadas al consumo y se observaron incrementos del metabolismo regional del córtex frontal dorsolateral y orbitofrontal, la amígdala y las cortezas entorrinales. Otros estudios con PET han encontrado activaciones en estas mismas regiones, así como en otras áreas de los circuitos motivacionales fronto-límbicos, como la ínsula (Wang et al., 1999) o el córtex cingulado anterior (Childress et al., 1999). Mediante RMf se ha confirmado este patrón de activación y su correlación con índices subjetivos de *craving* (Garavan et al., 2000; Wexler et al., 2001). Asimismo, se ha demostrado que el incremento de la actividad cerebral del córtex frontal, cingulado y temporal asociado al *craving* predice índices clínicos de retención y recaída en consumidores de cocaína en tratamiento (Kosten et al., 2006). Finalmente, se han detectado sutiles discrepancias entre sexos en la activación cerebral asociada al *craving*, aunque ambos se caracterizan por la activación de las regiones frontales y el sistema límbico (Kilts et al., 2001).

En los últimos años se han llevado a cabo nuevos estudios de neuroimagen en los que se han empleado radiofármacos específicos para estudiar la respuesta del sistema dopaminérgico a la inducción de estados de *craving*. En dos estudios independientes realizados con PET usando como trazador la racloprida (un antagonista de los receptores dopaminérgicos D_2) se ha demostrado que los consumidores de cocaína con mayor respuesta subjetiva de *craving* y mayor gravedad de síntomas de retirada de la sustancia muestran un mayor grado de ocupación de los receptores D_2 en el putamen (Wong et al., 2006) y el núcleo caudado (Volkow et al., 2006), implicando al estriado dorsal pero no al núcleo accumbens.

En ambos casos, el porcentaje de ocupación de receptores del núcleo estriado correlacionó con la experiencia subjetiva de *craving*.

2.1.3. Alteraciones cerebrales asociadas al consumo crónico de cocaína y anfetaminas.

2.1.3.1. Alteraciones estructurales

El consumo crónico de cocaína se ha asociado a cambios morfológicos cerebrales, tanto en la sustancia gris como en los haces de fibra de la sustancia blanca. Diversos estudios han examinado los cambios en el volumen y la densidad de los tejidos cerebrales en consumidores de cocaína después de abandonar el consumo. Comparados con controles sanos, los consumidores (típicamente, individuos que cumplen criterios de dependencia de cocaína) muestran reducciones significativas de la densidad de sustancia gris en el córtex orbitofrontal, el córtex cingulado anterior, la ínsula, el lóbulo temporal y el cerebelo (Fein et al., 2002; Franklin et al., 2002; Bartzokis et al., 2004; Sim et al., 2007). Estas disminuciones de la densidad de sustancia gris se han asociado con alteraciones neuropsicológicas en procesos psicomotores y ejecutivos (Fein et al., 2002; Sim et al., 2007). Además de evaluar los cambios morfológicos regionales algunos estudios se han centrado en estructuras concretas, normalmente aquellas potencialmente implicadas en los procesos adictivos. Un ejemplo de ello es un estudio específico de la morfología de la amígdala (Makris et al., 2004), en el que se encontraron reducciones de hasta un 23% del volumen de esta región en consumidores de cocaína.

En estos pacientes se han descrito también alteraciones de la sustancia blanca. Mediante ITD se han observado reducciones significativas de los haces de sustancia blanca que



conectan el córtex prefrontal con la ínsula y otras estructuras subcorticales (Lim et al., 2002, 2007; Lyoo et al., 2004), indicando una disrupción de la conectividad en los circuitos fronto-límbicos. El consumo crónico de cocaína también se ha asociado a alteraciones en la integridad de la sustancia blanca a nivel del genu y la región rostral del cuerpo caloso (Moeller et al., 2005). En estas regiones el menor grado de mielinización, objetivado mediante la disminución de su anisotropía fraccional, correlacionó con un incremento de la impulsividad y la falta de planificación (Lim et al., 2007; Moeller et al., 2005). Otra región cerebral que parece afectarse tras el consumo crónico de cocaína es el cerebelo, donde se han observado reducciones de la sustancia blanca que a su vez correlacionaron negativamente con el rendimiento psicomotor y las funciones ejecutivas.

2.1.3.2. Alteraciones funcionales

Los cambios estructurales descritos en el apartado anterior como resultado del consumo crónico de cocaína suelen ir acompañados de cambios en el metabolismo o la actividad cerebral. Los resultados en esta área son concluyentes: el consumo prolongado de cocaína produce una disminución metabólica preferentemente en regiones prefrontales, sugiriendo un patrón cortical específico en estos pacientes que podría relacionarse con la disfunción ejecutiva.

Varios estudios con PET han detectado reducciones significativas del metabolismo cerebral del córtex prefrontal y el córtex frontal lateral en consumidores de cocaína con periodos de abstinencia comprendidos entre 2 y 6 semanas, con respecto a controles sanos (Volkow et al., 1991; 1992). No obstante, las reducciones de la activación fueron más marcadas en los consumidores

que habían sido evaluados tras una semana de abstinencia, en comparación con los que se habían mantenido abstinentes entre dos y cuatro semanas, indicando una recuperación parcial del metabolismo frontal durante la abstinencia temprana (Volkow et al., 1991). Sin embargo, no parece que la recuperación del metabolismo mejore de manera estable durante la abstinencia, ya que estudios posteriores con SPECT han mostrado alteraciones significativas del metabolismo frontal, parietal y temporal en consumidores con periodos prolongados de abstinencia (Kosten et al., 1998; Gottschalk y Kosten, 2002).

Por otro lado, los estudios centrados en el funcionamiento de sistemas neuroquímicos específicos se han focalizado en el estudio de los circuitos dopaminérgicos, ya que se ha propuesto que los deterioros vinculados al consumo de cocaína están asociados a neuroadaptaciones provocadas por la sobreestimulación de las vías dopaminérgicas y la consecuente hipoactivación o el agotamiento de estas vías una vez abandonado el consumo. En este sentido, se han observado reducciones persistentes de la concentración basal de receptores y transportadores dopaminérgicos a nivel del núcleo estriado y el córtex prefrontal/ orbitofrontal en consumidores de cocaína y anfetaminas (Sekine et al., 2001; Volkow et al., 1993, 1997). Asimismo, diversos estudios han investigado la disponibilidad de receptores dopaminérgicos a través del análisis de la respuesta "in vivo" a la administración de sustancias competidoras que mimetizan los efectos farmacológicos agudos de la cocaína (como el metilfenidato). Los resultados han mostrado que tras la administración de racloprida en consumidores de cocaína y metanfetamina se produce una menor ocupación de los receptores dopaminérgicos en



el córtex orbitofrontal y los ganglios basales (Schlaepfer et al., 1997; Volkow et al., 2001), sugiriendo una regulación a la baja de estos como consecuencia del consumo prolongado de la droga.

Los estudios de ERM que han analizado las concentraciones de metabolitos específicos han revelado disminuciones de las concentraciones de GABA en el córtex frontal (Ke et al., 2004), así como de NAA en el córtex prefrontal y regiones subcorticales, indicando un daño neuronal persistente asociado al consumo prolongado de cocaína. En estos pacientes se ha detectado además un incremento de la actividad glial, reflejado en el aumento de los niveles de mionositol en la sustancia gris y en la sustancia blanca frontales, así como en el ratio mionositol/creatina de estas regiones (Chang et al., 1999).

2.1.3.3. Cambios funcionales durante la realización de tareas cognitivas.

En consonancia con los cambios metabólicos en situación de reposo descritos en consumidores crónicos de cocaína, se han encontrado alteraciones de la activación en regiones fronto-basales durante la realización de tareas de función ejecutiva, incluyendo paradigmas de inhibición (Stroop o Go/No-Go) y toma de decisiones (Iowa Gambling Task) (Ver Tabla 1).

Usando el Stroop en un diseño de PET se ha demostrado una reducción de la activación del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal lateral que persiste incluso tras 25 días de abstinencia (Bolla et al., 2004). Ambas regiones están implicadas en la ejecución de tareas que requieren un esfuerzo cognitivo importante, pero en el caso específico del Stroop jugarían un papel determinante en la inhibición de una respuesta automatizada.

En estos sujetos la actividad metabólica en el cingulado anterior rostral y el cortex prefrontal lateral correlacionó negativamente con el promedio de consumo semanal de cocaína, sugiriendo que el consumo crónico de esta sustancia podría provocar alteraciones metabólicas persistentes en los circuitos frontales que sustentan las funciones ejecutivas. En un estudio de RMf utilizando un paradigma Go/No-Go (Kaufmann et al., 2003) se observó una reducción de la activación no sólo en el córtex cingulado anterior sino también en el área motora suplementaria y la ínsula durante los ensayos No-Go (que requieren la inhibición de una respuesta motora predominante), lo que sugería cambios funcionales no sólo en regiones corticales implicadas en las demandas cognitivas de la tarea, sino en otras que implican procesamiento emocional o motor. En un diseño similar Hester y Garavan (2004) replicaron los defectos de activación del córtex prefrontal derecho y cingulado anterior en consumidores de cocaína, pero estos además mostraron incrementos significativos de la activación del cerebelo, indicando un esfuerzo de compensación del mal funcionamiento de los circuitos frontales. Empleando un paradigma de inhibición diferente (tarea Stop-Signal) Li et al. (2007) también han demostrado defectos específicos de la activación del cingulado anterior. Finalmente, empleando una tarea de toma de decisiones, la "Iowa Gambling Task" (Bolla et al., 2003) se ha demostrado que consumidores de cocaína abstinentes durante 25 días presentaban una mayor activación del córtex orbitofrontal derecho y el núcleo estriado ventral, y una menor activación del córtex frontal medial y dorsolateral derecho durante la ejecución de la tarea. Estos resultados sugieren alteraciones metabólicas en regiones implicadas en la memoria de trabajo, la



capacidad de anticipar los refuerzos (positivos y negativos) y la planificación de las acciones. En estos pacientes el rendimiento en la tarea de toma de decisiones y la activación en el cortex orbitofrontal correlacionaron de forma significativa con el número de gramos de cocaína consumidos por semana y la duración del consumo-vida de la sustancia, indicando una vez más cambios funcionales persistentes asociados a su uso crónico.

2.5. MDMA

(3,4-metilenodioximetanfetamina, éxtasis)

2.5.1. Correlatos cerebrales de la administración aguda de MDMA.

Existen pocos estudios que hayan examinado la actividad cerebral asociada a la administración controlada de MDMA, probablemente debido a la intensa controversia en torno a la posible neurotoxicidad de la sustancia en humanos (ver McCann et al., 2001; De la Torre y Farré, 2004). En uno de los escasos estudios disponibles, Gamma et al., (2000) examinaron mediante PET los cambios cerebrales asociados a la administración de una dosis única de 1.7 mg/kg de MDMA en un grupo de participantes sanos sin experiencia previa con la sustancia. Los resultados mostraron que la dosis de MDMA producía incrementos del flujo sanguíneo en el córtex prefrontal ventromedial, temporal inferior y occipital, y reducciones en el córtex cingulado, temporal superior, ínsula, tálamo, giro parahipocampal y amígdala. Estos cambios metabólicos correlacionaron con sensaciones subjetivas de despersonalización, incremento de la extroversión y alteraciones perceptuales, sugiriendo el posible sustrato neural de los efectos agudos asociados al consumo de

MDMA. Chang et al. (2000) también examinaron los efectos de la administración de dos dosis de MDMA de 0.8 mg/kg (en el lapso de una semana) en consumidores recreativos de la sustancia. Sin embargo, el estudio de neuroimagen (SPECT) se realizó entre 2 y 3 meses después de la administración de la droga, por lo que en este caso se detectaron reducciones de la perfusión en el núcleo caudado, córtex parietal superior y córtex prefrontal dorsolateral derecho. Por otro lado, en un novedoso diseño en condiciones naturalistas, de Win et al. (2007) identificaron una población de individuos con alto riesgo de iniciar el consumo de MDMA en los meses siguientes, y tomaron índices basales de resonancia magnética funcional, incluyendo ERM, ITD e imágenes de perfusión relativa (Perfusion Weighted Imaging). Una vez que los individuos tomaron su primera dosis de MDMA (en condiciones naturales) fueron citados de nuevo para analizar los efectos de esta dosis inicial (media 1.8 ± 1.3 pastillas) en los índices de neuroimagen. Los resultados mostraron que no existían cambios en los indicadores de los metabolitos NAA, colina, mionositol y creatina (ERM). En cambio, la ITD mostró una reducción del 3.4% del coeficiente de difusión en el tálamo, indicando cambios funcionales en la integridad de la sustancia blanca en esta región. Por último, mediante imágenes de perfusión relativa se detectó una reducción del flujo regional en el córtex prefrontal dorsolateral, el tálamo y el córtex parietal superior. Estos resultados son interesantes porque sugieren alteraciones funcionales incluso tras el consumo de una dosis única de éxtasis. Finalmente, en un estudio asociado en el que se llevó a cabo RMf durante la realización de tareas de atención, memoria asociativa y memoria de trabajo



en estos mismos individuos los resultados no mostraron cambios significativos de la actividad cerebral tras la exposición inicial al consumo de MDMA (Jager et al., 2007).

2.5.2. Alteraciones cerebrales asociadas al consumo crónico de MDMA.

2.5.2.1. Alteraciones estructurales.

El consumo crónico de éxtasis se ha asociado a alteraciones morfológicas, incluso tras períodos de abstinencia, caracterizadas por reducciones de la sustancia gris en regiones corticales, con predominio frontal, y en estructuras subcorticales como el cerebelo o los ganglios basales.

Ejemplo de ello es el estudio realizado por Cowan et al. (2003), en el que se comparaba un grupo de policonsumidores con preferencia de consumo de éxtasis en situación de abstinencia y un grupo de controles sanos. 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. El hipocampo es otra de las regiones en la que se han encontrado alteraciones morfológicas asociadas al consumo crónico de éxtasis (Daumann et al., 2004a), lo que podría relacionarse con las afectaciones en el procesamiento mnésico que acompañan los períodos de abstinencia al MDMA. Finalmente, mediante ITD, Reneman et al. (2001) detectaron incrementos del coeficiente de difusión en el globo pálido. Estos resultados sugieren una pérdida axonal en este núcleo, lo que probablemente reflejaría una afectación de las proyecciones serotoninérgicas en el estriado.

2.5.2.2. Alteraciones funcionales.

De forma general y en consonancia con los hallazgos estructurales, los cambios me-

tabólicos asociados al consumo de éxtasis se caracterizan por reducciones en la actividad regional prefrontal y límbica.

Los estudios en consumidores recreacionales de éxtasis sugieren una reducción del flujo regional en el córtex frontal dorsolateral, el córtex parietal superior y el núcleo caudado (Chang et al., 2000). Estas alteraciones funcionales son similares a las encontradas tras el consumo crónico, pero en estos casos parecen mantenerse incluso tras el cese del consumo. Dos estudios recientes que evaluaron los cambios en la actividad cerebral en consumidores crónicos de éxtasis en situación de abstinencia observaron reducciones significativas del metabolismo no sólo en regiones frontales sino también en otras áreas implicadas en el circuito del refuerzo como los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala (Buchert et al., 2001; Obrocki et al., 2002).

Los estudios con ERM han demostrado disminuciones en el marcador neuronal NAA en consumidores de MDMA. En un estudio en el que se comparaban 13 consumidores de éxtasis y 13 controles sanos se encontró una reducción del ratio NAA/creatina en el hipocampo izquierdo de los consumidores (Daumann et al., 2004b). Sin embargo no se encontraron diferencias en regiones corticales. Estos resultados no sólo indican una pérdida o disfunción neuronal en el hipocampo, que podría relacionarse con los déficits de aprendizaje y memoria a largo plazo asociados al consumo crónico de MDMA, sino que también sugieren que esta área cerebral podría ser más sensible que otras regiones corticales a los efectos neurotóxicos del éxtasis.

Los efectos del MDMA a nivel cerebral se han asociado a cambios en la funcionalidad serotoninérgica. Es por ello que los trabajos de neuroimagen se han centrado en el estudio



del transportador de la serotonina como un posible indicador de la actividad axonal, y de los niveles de receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$ como potenciales indicadores de los cambios en las concentraciones sinápticas de serotonina. Los resultados sugieren reducciones generalizadas del transportador de serotonina en diversas áreas del neocórtex, más intensas en regiones como el hipocampo y los ganglios basales (McCann et al., 2005) y reducciones de los niveles de $5HT_{2A}$ en regiones occipitales (Reneman et al., 2002). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela ya que la mayoría de consumidores de éxtasis son policonsumidores de otras sustancias, especialmente cannabis.

2.5.3.3. Cambios funcionales durante la realización de tareas cognitivas.

En concordancia con los hallazgos funcionales en situación de reposo, los cambios metabólicos asociados a la ejecución de un paradigma experimental en consumidores de éxtasis muestran reducciones de la activación en las áreas cerebrales necesarias para la ejecución de la tarea, generalmente regiones frontales y temporales mediales.

La función mnésica ha sido una de las más evaluadas mediante paradigmas experimentales. En relación con la memoria episódica, Daumann et al. (2005) 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, comparados con un grupo control, presentaban reducciones significativas de la activación en el hipocampo izquierdo durante la fase de recuperación de la tarea. Esta región cerebral es clave en el procesamiento mnésico

y parece mostrar alteraciones funcionales y estructurales persistentes tras el consumo de MDMA, como comentamos en los apartados anteriores.

También han sido estudiados los cambios de activación cerebral asociados a tareas de memoria de trabajo. Daumann y colaboradores han realizado una serie de estudios centrados en los correlatos neurales de la ejecución de consumidores de éxtasis en tareas tipo "N-back". Estos autores (Daumann et al., 2003a) documentaron reducciones moderadas de la activación de regiones frontales y temporales, e incrementos de la activación de regiones parietales durante la ejecución de esta tarea en policonsumidores de éxtasis. En un intento de aislar los efectos asociados al consumo de éxtasis de los efectos del co-abuso de otras sustancias (cannabis, anfetaminas) Daumann et al. (2003b) analizaron la actividad neural asociada a la ejecución de la N-back en grupos de consumidores relativamente puros de éxtasis, con respecto a grupos de policonsumidores y sujetos controles. Sus resultados demostraron que el consumo de éxtasis estaba específicamente relacionado con reducciones significativas de la activación de regiones frontales y estriadas, y con incrementos de la activación de áreas parietales, durante la ejecución de la tarea. En un estudio posterior en el que empleaban un paradigma similar (Daumann et al., 2004a) mediante un diseño longitudinal (con seguimiento de 18 meses), demostraron que los consumidores de éxtasis que continuaban usando la sustancia (frente a los que abandonan el consumo) presentaron incrementos significativos de la activación de extensas áreas parietales en las condiciones de mayor dificultad de la tarea. Sin embargo, ambos grupos mostraban alteraciones significativas del metabolismo regional



en el cortex prefrontal, parietal y cíngulo anterior; regiones estas implicadas en la ejecución de la tarea. Estos resultados indican que los patrones de activación disfuncionales que muestran los consumidores de MDMA durante la ejecución de tareas cognitivas no revierten tras 18 meses de abstinencia. Asimismo, Jacobsen et al. (2004) 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. Sin embargo, estos autores observaron correlaciones negativas entre las medidas de activación del hipocampo y la duración de la abstinencia, indicando una recuperación de funciones en consumidores con mayor tiempo de abstinencia. No obstante, es necesario tener en cuenta que dos estudios recientes han advertido que el coabuso de otras sustancias (especialmente anfetaminas) impacta significativamente en la actividad cerebral durante la ejecución de tareas de memoria en consumidores de MDMA, por lo que debe considerarse un factor de confusión relevante (Hoshi et al., 2007; Jager et al., 2007b). Finalmente, utilizando un paradigma distinto de evaluación de la memoria de trabajo, que demanda el uso simultáneo de otras habilidades ejecutivas (p. ej: inhibición), Moeller et al. (2004) observaron un patrón de alteraciones similares en un grupo de consumidores abstinentes de éxtasis. Específicamente, sus resultados mostraron una mayor activación de regiones del córtex prefrontal (córtex cíngulo y giro frontal superior), el hipocampo, los ganglios basales y el tálamo. Estas regiones están implicadas no sólo en la ejecución de la memoria de trabajo sino que sustentan otras funciones cognitivas como la inhibición de conductas, lo que sería consistente con los

déficits ejecutivos asociados al consumo de éxtasis, e incluso durante la abstinencia. Por último, la mayor activación cerebral regional mostrada por los consumidores al compararlos con controles sanos podría sugerir una compensación funcional para responder a las demandas cognitivas de la tarea.

3. IMPLICACIONES DE LOS HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN EN EL CONTEXTO DE LAS DROGODEPENDENCIAS

Los estudios de neuroimagen han demostrado que ambas drogas, cocaína y éxtasis, producen alteraciones cerebrales comunes en una serie de regiones que incluyen el córtex frontal, estructuras límbicas (ínsula, amígdala e hipocampo) y ganglios basales, predominantemente lateralizadas en el hemisferio derecho (Fig.4). No obstante, existen alteraciones más específicas de cada sustancia. Los efectos de la cocaína parecen más consistentemente asociados con estructuras implicadas en la valoración motivacional y emocional de reforzadores (amígdala e ínsula) y con alteraciones dopaminérgicas. El consumo de éxtasis parece estar asociado con alteraciones más significativas del hipocampo, una estructura clave en el aprendizaje y la memoria, y con reducciones de los niveles de serotonina. Por otro lado, existe un importante solapamiento de las regiones activadas o hipoactivadas a través de las distintas fases de la acción de la droga en el cerebro; la acción aguda produce hiperactivación de áreas frontales, límbicas y basales, que también tienden a activarse en experimentos de inducción de *craving*, y que a su vez quedan hipoactivadas (cambios del funcionamiento cerebral) o dañadas (re-



Tabla 2. Regiones comúnmente implicadas en distintas fases del consumo de drogas de abuso.

Región cerebral	Función
Subcorticales	
Sistema estriado-tálamo-cortical	Seleccionar los output (conductas emocionales, cognitivas o motoras) más adecuadas dependiendo del contexto
Núcleo accumbens	Procesamiento emocional y motivacional. Conexiones con el sistema límbico y el córtex orbitofrontal.
Núcleo caudado	Procesamiento cognitivo y motivacional. Conexiones con el córtex prefrontal medial y lateral
Tálamo	Recibe y procesa información procedente de regiones corticales y subcorticales, incluyendo el estriado.
Amígdala	Respuesta emocional; Aprendizaje de estímulos que pueden asociarse al castigo o la recompensa.
Hipocampo	Aprendizaje de claves contextuales asociadas al consumo; Memoria.
Córtex Insular	Funciones viscerales; olfato; gusto; procesamiento emocional.
Corticales	
Córtex Prefrontal	
Orbitofrontal	Evaluación de la valencia emocional de los estímulos, anticipación del valor emocional del reforzador; vinculación del valor motivacional con la experiencia hedónica, toma de decisiones.
Dorsolateral	Memoria de trabajo y funciones ejecutivas: planificación, flexibilidad, toma de decisiones.
Cingulado anterior	Procesamiento emocional, regulación de recursos atencionales, resolución de conflicto, inhibición de respuesta.
Cerebelo	Programación motora y regulación emocional. Conexiones con los circuitos frontales.



ducciones estructurales de sustancia blanca y gris) durante la abstinencia. Asimismo, la funcionalidad específica de estas regiones cerebrales (ver Tabla 2) se corresponde con los déficits neuropsicológicos que se observan en individuos drogodependientes; incluyendo alteraciones de la motivación por reforzadores naturales, el procesamiento emocional, la memoria, las funciones ejecutivas y la toma de decisiones (Aguilar de Arcos et al., 2005; Verdejo-García et al., 2004). Sobre estas alteraciones asociadas al consumo crónico, los estudios de neuroimagen indican que, al igual que ocurre en otras afecciones neurológicas, la recuperación cerebral es considerable durante los primeros meses de abstinencia (Gottschalk et al., 2001), pero tiende a alcanzar un nivel asintótico, por lo que el daño puede estabilizarse muy a largo plazo. Ello se corresponde con la estabilidad de estos déficits neuropsicológicos. Por tanto, las alteraciones cerebrales detectadas en estudios de neuroimagen tienen un claro reflejo en la clínica de las adicciones. De hecho, existe evidencia incipiente de que el nivel de activación de regiones cerebrales como el córtex frontal, la ínsula o el núcleo estriado pueden predecir prospectivamente índices de eficacia del tratamiento y riesgo de recaída hasta un año después de abandonar el consumo (Kosten et al., 2006; Paulus et al., 2005). Esta evidencia alienta el desarrollo de intervenciones clínicas basadas directamente en los resultados de neuroimagen. Un ejemplo de esta aproximación son las investigaciones sobre la aplicabilidad de la estimulación magnética transcraneal en el control del *craving* o la manipulación de procesos neurocognitivos afectados por el consumo, como la toma de decisiones (Camprodón et al., 2007; Fecteau et al., 2007). La rehabilitación neuropsicológica o la aplicación de fármacos dirigidos a la regulación de habilidades neurocognitivas

y circuitos cerebrales específicos (ver Baler y Volkow, 2006) constituyen también estrategias clínicas prometedoras derivadas de la neuroimagen.

Nota. En el caso del consumo de MDMA (éxtasis) no existe evidencia consistente sobre la inducción del craving en experimentos controlados, o sobre sus correlatos cerebrales, por lo que no incluimos la sección de craving correspondiente en esta sustancia.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilar de Arcos F, Verdejo-García A, Peralta-Ramírez MI, Sánchez-Barrera M, Pérez-García M. (2005). Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective stimuli. *Drug and alcohol dependence*, 78, 159-67.

Baler RD, Volkow ND. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in molecular medicine*, 12, 559-66.

Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Bridge P, Mintz J. (2004). Cortical gray matter volumes are associated with subjective responses to cocaine infusion. *The American journal on addictions*, 13, 64-73.

Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, Matochik J, Kurian V, Cadet J, Kimes A, Funderburk F, London E. (2004). Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 16, 456-64.

Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS, Funderburk FR, Ernst M. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*, 19, 1085-94.



Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19, 591-611.

Buchert R, Obrocki J, Thomasius R, Väterlein O, Petersen K, Jenicke L, Bohuslavizki KH, Clausen M. (2001). Long-term effects of ecstasy abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nuclear medicine communications*, 22, 889-97.

Camprodón JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. (2007). One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug and alcohol dependence*, 86, 91-4.

Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, Haga E, Vimal RL, Lukas SE, Renshaw PF. (2003). Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug and alcohol dependence*, 72, 225-35.

Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R. (2000). Effects of ecstasy [3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry research*, 98, 15-28.

Chang L, Ernst T, Strickland T, Mehlinger CM. (1999). Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *American journal of psychiatry*, 156, 716-22.

Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American journal of psychiatry*, 156, 11-8.

Christensen JD, Kaufman MJ, Frederick B, Rose SL, Moore CM, Lukas SE, Mendelson JH, Cohen BM, Renshaw PF. (2000). Proton magnetic resonance spectroscopy of human basal ganglia: response to cocaine administration. *Biological psychiatry*, 48, 685-92.

Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Henke K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. (2005). Memory-related hippocampal dysfunction in poly-drug ecstasy (3,4-methylenedioxyamphetamine) users. *Psychopharmacology*, 180, 607-11.

Daumann J Jr, Fischermann T, Heekeren K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. (2004a). 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. *Biological psychiatry*, 56, 349-55.

Daumann J, Fischermann T, Pilatus U, Thron A, Moeller-Hartmann W, Gouzoulis-Mayfrank E. (2004b). Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neuroscience letters*, 362, 113-6.

Daumann J, Fimm B, Willmes K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. (2003a). Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Brain research. Cognitive brain research*, 16, 479-87.

Daumann J, Schnitker R, Weidemann J, Schnell K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. (2003b). Neural correlates of working memory in pure and polyvalent ecstasy (MDMA) users. *Neuroreport*, 14, 1983-7.

De la Torre R, Farré M. (2004). Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans. *Trends in pharmacological sciences*, 25, 505-8.



- De Win MM, Reneman L, Jager G, Vlieger EJ, Olabarriaga SD, Lavini C, Bisschops I, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ, van den Brink W. (2007). A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology*, 32, 458-70.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2006). El problema de la drogodependencia en Europa: Informe anual 2006. Recuperado de <http://ar2006.emcdda.europa.eu/download/ar2006-es.pdf> en Agosto 2007.
- Fecteau S, Pascual-Leone A, Zald DH, Li-guori P, Théoret H, Boggio PS, Fregni F. (2007). Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *The Journal of neuroscience*, 27, 6212-8.
- Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. (2002). Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug and alcohol dependence*, 68, 87-93.
- Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, O'Brien CP, Childress AR. (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biological psychiatry*, 51, 134-42.
- Gamma A, Buck A, Berthold T, Liechti ME, Vollenweider FX. (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [^3H](2)(15)O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 23, 388-95.
- Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA. (2000). Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American journal of psychiatry*, 157, 1789-98.
- Gottschalk PC, Kosten TR. (2002). Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, 68, 95-104.
- Gottschalk C, Beauvais J, Hart R, Kosten T. (2001). Cognitive function and cerebral perfusion during cocaine abstinence. *American journal of psychiatry*, 158, 540-5.
- Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 93, 12040-5.
- Hester R, Garavan H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The journal of neuroscience*, 24, 11017-22.
- Hoshi R, Mullins K, Boundy C, Brignell C, Piccini P, Curran HV. (2007). Neurocognitive function in current and ex-users of ecstasy in comparison to both matched polydrug-using controls and drug-naïve controls. *Psychopharmacology, Jul 1 (Epub ahead of print)*.
- Jacobsen LK, Mendl WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. (2004). Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ("ecstasy") users: possible relationship to neurotoxic effects. *Psychopharmacology*, 173, 383-90.
- Jager G, de Win MM, Vervaeke HK, Schilt T, Kahn RS, van den Brink W, van Ree JM, Ramsey NF. (2007). Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study. *Psychopharmacology*, 193, 403-14.



Jager G, de Win MM, van der Tweel I, Schilt T, Kahn RS, van den Brink W, van Ree JM, Ramsey NF. (2007b). Assessment of Cognitive Brain Function in Ecstasy Users and Contributions of Other Drugs of Abuse: Results from an fMRI Study. *Neuropsychopharmacology*, Apr 25 [Epub ahead of print].

Kaufman JN, Ross TJ, Stein EA, Garavan H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience*, 23, 7839-43.

Ke Y, Streater CC, Nassar LE, Sarid-Segal O, Hennen J, Yurgelun-Todd DA, Awad LA, Rendall MJ, Gruber SA, Nason A, Mudrick MJ, Blank SR, Meyer AA, Knapp C, Ciraulo DA, Renshaw PF. (2004). Frontal lobe GABA levels in cocaine dependence: a two-dimensional, J-resolved magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry research*, 130, 283-93.

Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, Ely TD, Hoffman JM, Drexler KP. (2001). Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of general psychiatry*, 58, 334-41.

Kosten TR, Scanley BE, Tucker KA, Oliveto A, Prince C, Sinha R, Potenza MN, Skudlarski P, Wexler BE. (2006). Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 31, 644-50.

Kosten TR, Cheeves C, Palumbo J, Seibyl JP, Price LH, Woods SW. (1998). Regional cerebral blood flow during acute and chronic abstinence from combined cocaine-alcohol abuse. *Drug and alcohol dependence*, 50, 187-95.

Kufahl PR, Li Z, Risinger RC, Rainey CJ, Wu G, Bloom AS, Li SJ. (2005). Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage*, 28, 904-14.

Li CS, Huang C, Yan P, Bhagwagar Z, Milivojevic V, Sinha R. (2007). Neural Correlates of Impulse Control During Stop Signal Inhibition in Cocaine-Dependent Men. *Neuropsychopharmacology*, 26, (Epub ahead of print).

Lim KO, Wozniak JR, Mueller BA, Franc DT, Specker SM, Rodriguez CP, Silverman AB, Rotrosen JP. (2007). Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence*, 27 (Epub ahead of print).

Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP. (2002). Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biological psychiatry*, 51, 890-5.

London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, Herning R, Grayson R, Jaffe JH, Wagner HN Jr. (1990). Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. *Archives of general psychiatry*, 47, 567-74.

Lyoo IK, Streater CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, Nassar L, Levin JM, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Renshaw PF, Kaufman MJ. (2004). White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry research*, 131, 135-45.

Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, Goldstein JM, Gastfriend DR, Elman I, Albaugh MD, Hodge SM, Ziegler DA, Sheahan FS, Caviness VS Jr, Tsuang MT, Kennedy DN, Hyman SE, Rosen BR, Breiter HC. (2004). Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron*, 44, 729-40.

McCann UD, Ricaurte GA, Molliver ME. (2001). "Ecstasy" and serotonin neurotoxicity: new findings raise more questions. *Archives of general psychiatry*, 58, 907-8.



- Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Santos RM, Valdes I, Swann AC, Barratt ES, Narayana PA. (2005). Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 30, 610-7.
- Moeller FG, Steinberg JL, Dougherty DM, Narayana PA, Kramer LA, Renshaw PF. (2004). Functional MRI study of working memory in MDMA users. *Psychopharmacology*, 177, 185-94.
- Obrocki J, Schmoldt A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. (2002). Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicology letters*, 127, 285-97.
- Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. (2005). Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Archives of general psychiatry*, 62, 761-8.
- Pearlson GD, Jeffery PJ, Harris GJ, Ross CA, Fischman MW, Camargo EE. (1993). Correlation of acute cocaine-induced changes in local cerebral blood flow with subjective effects. *American journal of psychiatry*, 150, 495-7.
- Reneman L, Majoie CB, Habraken JB, den Heeten GJ. (2001). Effects of ecstasy (MDMA) on the brain in abstinent users: initial observations with diffusion and perfusion MR imaging. *Radiology*, 220, 611-7.
- Reneman L, Booij J, Habraken JB, De Bruin K, Hatzidimitriou G, Den Heeten GJ, Ricaurte GA. (2002). Validity of [¹²³I]beta-CIT SPECT in detecting MDMA-induced serotonergic neurotoxicity. *Synapse*, 46, 199-205.
- Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ, Amen SL, Sanfilippo M, Hoffmann RG, Bloom AS, Garavan H, Stein EA. (2005). Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*, 26, 1097-108.
- Schlaepfer TE, Pearlson GD, Wong DF, Marengo S, Dannals RF. (1997). PET study of competition between intravenous cocaine and [¹¹C]raclopride at dopamine receptors in human subjects. *American journal of psychiatry*, 154, 1209-13.
- Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Takei N, Mori N. (2001). Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *American journal of psychiatry*, 158, 1206-14.
- Sim ME, Lyoo IK, Streeter CC, Covell J, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Kim MJ, Kaufman MJ, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. (2007). Cerebellar Gray Matter Volume Correlates with Duration of Cocaine Use in Cocaine-Dependent Subjects. *Neuropsychopharmacology*, Feb 14.
- Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Giménez CO, Pérez-García M. (2004). Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychology review*, 14, 1-41.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, Jayne M, Ma Y, Wong C. (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of neuroscience*, 26, 6583-8.
- Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D. (2001). Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American journal of psychiatry*, 158, 377-82.



Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 386, 827-30.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, Dewey SL, Wolf AP. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14, 169-77.

Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, Handlesman L. (1992). Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse*, 11, 184-90.

Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A. (1991). Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *American journal of psychiatry*, 148, 621-6.

Wallace EA, Wisniewski G, Zupal G, van Dyck CH, Pfau SE, Smith EO, Rosen MI, Sullivan MC, Woods SW, Kosten TR. (1996). Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacology*, 128, 17-20.

Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, Hitzemann RJ, Pappas NR, Wong CT, Felder C. (1999). Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life sciences*, 64, 775-84.

Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, Gore JC. (2001). Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American journal of psychiatry*, 158, 86-95.

Wong DF, Kuwabara H, Schretlen DJ, Bonson KR, Zhou Y, Nandi A, Brasić JR, Kimes AS, Maris MA, Kumar A, Contoreggi C, Links

J, Ernst M, Rousset O, Zúkin S, Grace AA, Lee JS, Rohde C, Jasinski DR, Gjedde A, London ED. (2006). Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2716-27.