

# La metanfetamina altera las estructuras cerebrales y perjudica la flexibilidad mental

**8/14/18**

20 de marzo del 2014

Se suma un nuevo estudio a la abundante evidencia existente de que la exposición crónica a las drogas adictivas altera el cerebro de forma tal que dificulta dejar de consumirlas. Los investigadores patrocinados por el NIDA mostraron que, en los monos, la metanfetamina altera las estructuras cerebrales involucradas en la toma de decisiones y afecta negativamente la capacidad de eliminar los comportamientos habituales que se han vuelto inútiles o contraproducentes. Los dos efectos se correlacionaron, lo que indica que el cambio estructural es la base de la disminución de la flexibilidad mental.

Se ha demostrado que los consumidores humanos crónicos de metanfetamina difieren de los no consumidores de la misma manera que los monos expuestos a la droga difirieron antes y después de la exposición. El uso de monos como sujetos de estudio les permitió a los investigadores abordar un interrogante que no pueden resolver los estudios con seres humanos: ¿la droga causó esas diferencias, o estaban ya presentes antes de que los individuos empezaran a consumirla? Los resultados del estudio sugieren en forma clara que la droga es significativamente—si no completamente—responsable.

## Antes y después de la metanfetamina

Un rasgo característico de la adicción a la metanfetamina es que el individuo adicto sigue consumiendo la droga a pesar de los efectos negativos en su salud y su vida social. Las pruebas psicológicas de individuos adictos han relacionado su dificultad para dejar de consumirla con una debilidad en el control inhibitorio, es decir, una capacidad reducida para dejar de repetir los comportamientos previamente aprendidos. Los estudios de imágenes cerebrales han demostrado también que, en comparación con los no consumidores, los consumidores crónicos de la droga tienen, en promedio, más materia

gris en el putamen y menos materia gris en la corteza prefrontal.

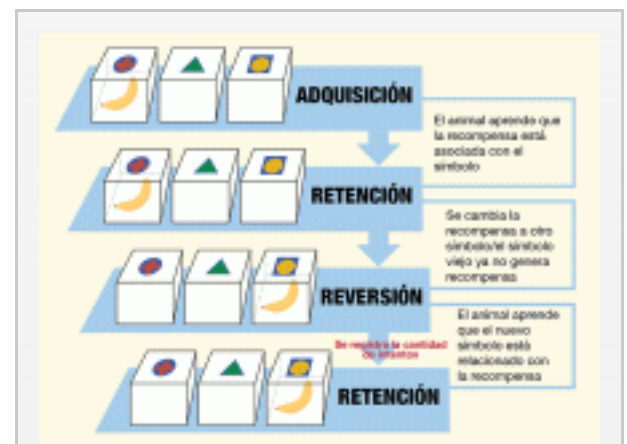
Para aclarar las relaciones entre estas observaciones, el Dr. David Jentsch, las estudiantes de posgrado Stephanie Groman y Angélica Morales y sus colegas de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) expusieron a 7 monos de Vervet machos adultos a la metanfetamina en un régimen de 31 días de dosis escaladas que simula el consumo humano crónico de la droga. Los investigadores evaluaron las facultades cognitivas de los monos antes, durante y después de la exposición a la metanfetamina y obtuvieron imágenes por resonancia magnética del cerebro antes y después de la exposición.

Antes de la exposición a la metanfetamina, los monos experimentales se desempeñaron tan bien en una prueba de control inhibitorio como los 7 monos control que recibieron solo inyecciones de solución salina. Cuando se les volvió a hacer la prueba después de 3 semanas en el régimen de metanfetamina, su rendimiento había disminuido significativamente. En la prueba, los investigadores entrenaron a los animales para señalar uno de tres símbolos para recibir una recompensa de fruta, y luego cambiaron la recompensa a otro símbolo. A los monos expuestos a la metanfetamina les tomó muchos más intentos hacer el cambio de señalar el primer símbolo a señalar el otro (ver imagen 1).

De manera similar, las resonancias magnéticas del putamen de los monos experimentales coincidían con las de los monos control antes de la exposición a la metanfetamina, pero diferían después de la exposición. El análisis de las imágenes reveló aumentos significativos en la materia gris en el putamen derecho.

Los investigadores plantearon la hipótesis de que la expansión de la materia gris del putamen podría explicar el desempeño afectado que tuvieron los monos. Una función principal del putamen es iniciar respuestas establecidas o habituales a situaciones o estímulos

familiares. En la conformación normal del comportamiento, otras estructuras cerebrales—en particular la corteza prefrontal—inhiben funcionalmente al putamen de iniciar esas respuestas en circunstancias en las que son inapropiadas. Sin embargo, un putamen agrandado puede anular esta acción y desencadenar respuestas habituales incluso cuando son inútiles o nocivas.



**Imagen 1. El ensayo de reversión estudia el impacto de la metanfetamina en la flexibilidad mental de los monos.**

El ensayo evalúa la flexibilidad mental de un animal para ignorar una señal vieja y aprender una nueva. Durante las fases de adquisición y retención se establece una asociación entre una recompensa alimenticia (un plátano) y una señal visual (un símbolo en la caja que contiene la fruta). Durante la fase de reversión, los investigadores colocan la fruta en una caja nueva (con un símbolo diferente) y miden la cantidad de intentos que le toma al animal establecer la nueva asociación señal-recompensa.

[Descripción de la imagen](#)

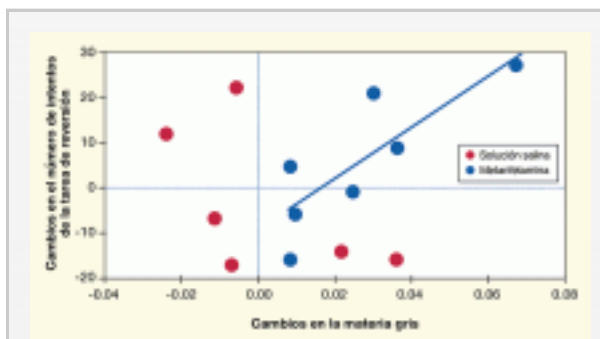
Para poner a prueba esta hipótesis, el Dr. Jentsch y sus colegas graficaron la disminución del desempeño de los monos experimentales en la prueba de control inhibitorio frente a su aumento de materia gris en el putamen. Los resultados fueron confirmatorios: los animales que mostraron los mayores incrementos en el tamaño del putamen fueron los más lentos en ajustarse a la estructura de recompensa alterada (ver imagen 2).

El Dr. Jentsch indicó que cuando la integridad estructural del cerebro está desregulada en el cuerpo estriado (la parte del cerebro que contiene el putamen), se cree que el comportamiento del animal se libera del control inhibitorio.

El Dr. Jentsch señala que podría esperarse que la reducción de la materia gris en la corteza prefrontal, como ocurre en los consumidores humanos de metanfetamina, debilite aún más el control inhibitorio sobre las respuestas habituales. Si bien los investigadores anticiparon que la metanfetamina causaría la contracción de la corteza prefrontal de los monos experimentales, no se midieron cambios estadísticos en el estudio, posiblemente debido a la cantidad relativamente pequeña de monos que participaron. También indica que, alternativamente, hay alguna evidencia de que los cambios observados en la corteza prefrontal de los seres humanos resultan de otros hábitos asociados con el consumo de la metanfetamina, como el tabaquismo.

## ¿Puede recuperarse el cerebro?

Los hallazgos del estudio de UCLA subrayan la importancia del circuito corteza prefrontal-putamen en la adicción a la metanfetamina. El Dr. James Bjork de la División de Neurociencia Clínica del NIDA indica que estos resultados proporcionan un mecanismo causal de por qué la adicción a la metanfetamina es tan difícil de tratar y tiene una gran probabilidad de recaída al principio del tratamiento. También agregó que es un doble golpe si se debilita la parte del cerebro que normalmente controla el comportamiento arriesgado y se refuerza químicamente y de manera exagerada el centro de mantenimiento del hábito.



**Imagen 2. Los cambios en la materia gris inducidos por la metanfetamina se correlacionan con un mal desempeño en una tarea de aprendizaje.**

La mayoría de los monos expuestos a la metanfetamina mostró una disminución del rendimiento en una tarea de reversión con relación al punto de partida (es decir, antes de que estuvieran expuestos a la droga), mientras que la mayoría de los monos tratados con solución salina mostró un mejor rendimiento. La disminución del rendimiento de los monos expuestos a la metanfetamina se correlacionó con un cambio en la materia gris del putamen derecho (indicado por la línea azul sólida). Los cambios en el número de intentos de la tarea de reversión se determinaron mediante la evaluación de los animales antes y después de la exposición a la metanfetamina o a la solución salina. El cambio en la materia gris se midió comparando la intensidad de la señal en las imágenes por resonancia magnética antes y después de la droga y los tratamientos de control.

[Descripción de la imagen](#)

Por su impacto en el comportamiento, estos centros cerebrales constituyen posibles blancos importantes para las intervenciones que ayudan a las personas a recuperar el control sobre el consumo de drogas. Tales intervenciones podrían variar desde medicamentos que corrigen las anomalías en los neurotransmisores y otras sustancias químicas en estas regiones cerebrales hasta el ejercicio aeróbico y el entrenamiento del autocontrol, ya que ambos podrían alterar la estructura y la función del circuito corteza prefrontal-putamen.

El Dr. Jentsch agregó que en el futuro los interrogantes que deben responderse son: ¿cuáles son los eventos celulares y moleculares en el cuerpo estriado que inician la cadena completa de cambios estructurales y de comportamiento? El año pasado, los investigadores de UCLA encontraron una posible pista: en un estudio que usó imágenes de tomografía por emisión de positrones, los monos expuestos a la metanfetamina tuvieron menos transportadores de dopamina y receptores  $D_2$  en el putamen y las estructuras cerebrales relacionadas que los monos que no habían sido expuestos a la droga.

Otro tema en las investigaciones del Dr. Jentsch es el origen de las diferencias individuales en el consumo de la droga. Por ejemplo, entre los monos expuestos a la droga en su ensayo, los aumentos en el volumen del putamen oscilaron entre menos del 2 por ciento en un animal y el 11 por ciento en otro, con las correspondientes diferencias en el desempeño en la prueba de control inhibitorio. Esto refleja la circunstancia entre los consumidores humanos crónicos de la droga.

El Dr. Jentsch se pregunta de dónde provienen estas diferencias individuales en el consumo de la droga y en qué se diferencian los cerebros susceptibles a la droga de los cerebros resilientes. Señala que estas preguntas son importantes porque las respuestas permitirán identificar a las personas con mayor riesgo de sufrir daños por el consumo de metanfetamina y ofrecerles esfuerzos preventivos que incluyen la educación sobre el impacto potencial de la droga en el cerebro. Como primer paso en esta búsqueda, el equipo de UCLA ha secuenciado completamente los genomas de la colonia de monos de Vervet de los cuales se obtuvieron estos sujetos de estudio. Analizarán estos datos en busca de variantes genéticas asociadas con las diferencias observadas en las respuestas a la droga.

En última instancia, ¿se pueden revertir los efectos disruptivos de la metanfetamina en el cerebro? En el estudio de UCLA, los cambios inducidos por la metanfetamina persistieron durante las evaluaciones cognitivas y de comportamiento finales, que ocurrieron 3 semanas después de que los animales recibieron la última dosis de la droga. Por lo tanto, indica el Dr. Jentsch, para responder a esta pregunta, los estudios futuros deberían hacer el seguimiento de los cerebros de los primates durante una abstinencia más prolongada.

El Dr. Jentsch indicó que actualmente la dependencia de la metanfetamina es un problema

sin buenos tratamientos médicos. Y agregó que cuando se dice que una enfermedad como la dependencia a la metanfetamina es costosa, no solamente se refiere al dinero, sino también al costo en vidas, productividad, felicidad y alegría. Su impacto afecta a las familias y a la sociedad.

Este estudio contó con el apoyo de las siguientes subvenciones de NIH: DA022539, DA020598, DA024635, DA028812, y DA033117.

## Fuentes:

Groman, S.M.; Morales A.M.; Lee, B.; London, E.D.; Jentsch, J.D. Methamphetamine-induced increases in putamen gray matter associate with inhibitory control. *Psychopharmacology* 229(3):527-538, 2013. [Resumen en inglés](#)

Groman, S.M.; Lee, B.; Seu, E.; James, A.S.; Feiler, K.; Mandelkern, M.A.; London, E.D.; Jentsch, J.D. Dysregulation of D<sub>2</sub>-mediated dopamine transmission in monkeys after chronic escalating methamphetamine exposure. *The Journal of Neuroscience* 32 (17): 5843 - 5852, 2012. [Texto completo en inglés](#)

Receive articles like this in your inbox monthly!

*Página actualizada en agosto del 2018*

---

[NIDA Home](#) [Site Map](#) [FAQs](#) [Accessibility](#) [Privacy](#) [FOIA\(NIH\)](#) [Employment](#) [Contact](#) [Archives](#)



Para ver documentos PDF, necesita [Adobe Reader \(gratis\)](#). Para ver contenido en Flash, necesita [Adobe Flash Player \(gratis\)](#).

**NIH...Transformación de Descubrimientos en Salud®**