

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

FINAL

Número Expediente: 20071054

Investigador Principal: Rafael de la Torre Fornell

Otros Investigadores: Antonio Verdejo-García; Jesús Pujol; Ricard Navinés; Claudio Castillo; Narcis Cordoner; Carles Soriano; Ben Harrison

Título Proyecto o subproyecto: Regulación neurobiológica de la recompensa y el estrés en cocainómanos con depresión comórbida (RE-CODE).

Organismo: Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS)

Centro: IMIM-Hospital del Mar

Departamento: Programa de Neuropsicofarmacología

Comunidad Autónoma: Cataluña

Duración: 3 años

Fecha de inicio: Diciembre 2007

Fecha de finalización: Diciembre 2011

Año Convocatoria: 2007

Área Temática: Investigaciones sobre comorbilidad psiquiátrica y determinantes neuropsicológicos en pacientes drogodependientes, fundamentalmente cocainómanos.

Palabras Clave:

Cocaína, comorbilidad psiquiátrica, depresión, neuroimagen funcional, rendimiento neuropsicológico, reactividad al estrés, recaída.

RESUMEN: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

Justificación: La depresión es el trastorno psiquiátrico que presenta mayor comorbilidad con la dependencia a la cocaína. Asimismo, existe un importante solapamiento entre las alteraciones neuropsicológicas (memoria, flexibilidad, toma de decisiones), de funcionamiento cerebral (disfunciones del circuito fronto-límbico), y neuroendocrinas (respuesta hipotalámica-hipofisaria-adrenal) de ambos trastornos. Estas alteraciones influyen en la reactividad ante la recompensa y el estrés, implicadas en el consumo y la recaída de los cocainómanos.

Objetivos: Caracterizar los efectos de la comorbilidad entre la dependencia a la cocaína y la depresión sobre el rendimiento neuropsicológico, el funcionamiento cerebral y la reactividad al estrés; y estudiar la influencia de estas variables sobre la recaída. Asimismo, se estudiarán los efectos moduladores de polimorfismos en los sistemas neuroquímicos que regulan los circuitos fronto-límbicos; dopamina (catecol-metil-transferasa -COMT) y serotonina (transportador hSERT).

Desarrollo del estudio: Se estudiarán: (1) 30 pacientes cocainómanos con comorbilidad depresiva; (2) 30 pacientes cocainómanos sin comorbilidad depresiva; (3) 30 individuos sanos. Los pacientes cocainómanos ingresarán en la Unidad de Toxicomanías, donde permanecerán un mínimo de dos semanas en situación de abstinencia controlada. Durante esta estancia, se realizarán evaluaciones psiquiátricas, neuropsicológicas y de neuroimagen funcional, centradas en la regulación de la recompensa y el estrés. Mediante un seguimiento telefónico a los 90 días del alta, se determinará la influencia de estas variables sobre la recaída.

Material y método: (1) Todos los sujetos serán diagnosticados según criterios DSM-IV mediante la entrevista semiestructurada PRISM para realizar diagnóstico psiquiátrico en consumidores de sustancias psicoactivas. (2) Evaluación neuropsicológica: N-Back, Go/NoGo afectiva, Tarea de recolección de información, Tarea de descuento asociado a la demora, Prueba de categorías, Tarea de juego de Iowa. (3) Evaluación de resonancia magnética funcional (RMf) mediante la utilización de paradigmas cognitivos: Incentivo monetario demorado, Reactividad emocional, Tarea de interferencia de múltiples fuentes. (4) Se obtendrán muestras de sangre para extracción de ADN y genotipado de los polimorfismos de la COMT y el hSERT; y para estudio hormonal de cortisol, ACTH y CRH. Se realizarán determinaciones de cocaína en cabello para confirmar la abstinencia.

Contexto: Unidad de Farmacología del IMIM-Hospital del Mart, Unidad de Toxicomanías del Hospital del Mar, Instituto de Alta Tecnología.

ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)

Publicaciones en preparación

estriado ventral, la región periacueductal y el cerebelo. En este caso, la menor activación de áreas corticales se asocia a una menor capacidad de inhibir la interferencia atencional.

Desactivación:

En los sujetos control muestran una desactivación del córtex medial frontal y los giros angulares. En consumidores de cocaína, la desactivación fue más extensa en la corteza cingulada posterior (PCC), córtex visual y los complejos orbitofrontal amígdala e ínsula-opérculo izquierdo.

En la comparación directa entre grupos, los consumidores de cocaína muestran una desactivación deficiente de las estructuras mediales que involucran la corteza cingulada posterior (PCC), córtex visual y los complejos orbitofrontal amígdala e ínsula-opérculo izquierdo.

En resumen los consumidores de cocaína muestran una amplia reducción de la activación en áreas cerebrales precisas para la realización de la tarea. Específicamente no activan de forma apropiada áreas neocorticales cognitivas y las redes límbicas implicadas en la motivación conductual motora. Sin embargo, la reducción en los patrones de desactivación, sugiere que –pese a la activación disminuida de los circuitos motivacionales, los consumidores de cocaína realizaron la tarea con un input atencional incrementado. Los patrones de desactivación son relevantes porque sabemos que en estas redes cerebrales, estos ocurren cuando los individuos necesitan redirigir su atención hacia el medio externo, tal como lo requiere la tarea MSIT.

Por tanto, el patrón global de activación/desactivación sugiere que los consumidores de cocaína presentan dificultades para regular las redes cerebrales relacionadas con la asignación y el desenganche de los recursos atencionales hacia estímulos relevantes o irrelevantes respectivamente.

2. Investigar la respuesta neuroendocrina inmediatamente antes y después de la exposición a estímulos afectivos negativos inductores de estrés en los pacientes con dependencia a la cocaína con y sin comorbilidad depresiva, con respecto a individuos controles.

Análisis de la tarea de dilemas morales con resonancia magnética funcional (fMRI) en consumidores de cocaína

En los sujetos control, los resultados de fMRI muestran la activación de una red cerebral que involucra principalmente el córtex medial frontal, el córtex orbitofrontal lateral izquierdo, el precuneo-cingulado posterior, los dos giros angulares y el córtex visual extraestriado.

En consumidores de cocaína se observó una menor activación en el córtex medial frontal, el córtex orbitofrontal lateral izquierdo, el córtex prefrontal dorsolateral, la corteza precúnea y los dos giros angulares.

La comparación directa entre ambos grupos muestra que los consumidores de cocaína presentan una activación reducida del ACC y la región periacueductal (PAG), extendiéndose a los giros paracingulados bilateralmente. En cambio, los consumidores de cocaína muestran una mayor activación cerebral en el giro supramarginal y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Estos resultados indican que, ante la presentación de dilemas morales con un alto contenido

MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

El proyecto se ha visto marcado por dos causas que tienen que ver con el reclutamiento de sujetos:

- El cierre temporal de la Unidad de Desintoxicación del Hospital del Mar debido a obras en el hospital y el traslado del Servicio de Psiquiatría
- Problemas en el reclutamiento que se discuten a continuación:

En lo que respecta a los Casos el estudio ha estado marcado por los escasos ingresos con el perfil requerido, las altas voluntarias y los sujetos descartados por diferentes motivos, ya sea una vez incluidos (como el "Descartado" reflejado en el recuento) o previamente a su inclusión (no reflejados en el recuento, pero de una N considerable, aproximadamente 30 sujetos) principalmente debido a su nivel de comprensión, de colaboración, no aceptación de participación o estado de intoxicación. La NO inclusión en gran parte de estos casos era decidida según criterio/recomendación de los psicólogos-psiquiatras de la Unidad de Desintoxicación del Hospital del Mar, responsables de realizar el ingreso del paciente.

Respecto a los Controles su inclusión en el protocolo RECODE ha ido en función del ritmo de selección de casos. Todos ellos pasaron por la sesión de selección del protocolo SELECTO realizando un mínimo de historia de consumo, entrevista de cribado psiquiátrico PRISM, analítica de sangre para genética y test de personalidad TCI-R. En función del resultado si cumplían los criterios de inclusión del protocolo RECODE se les ofrecía la participación. Algunos rechazaron participar por razones personales y laborales, miedo a colocación de catéter o resonancia magnética, etc. De los 15 que aceptaron sólo en una ocasión no se pudo concluir el protocolo por sensación de claustrofobia una vez comenzada la Resonancia Magnética Funcional, por lo que hubo que detenerla.

	COMPLETOS	INCOMPLETOS *		TOTAL
CASOS	10	4	ALTAS VOLUNTARIAS	15
		1	DESCARTADOS	

	COMPLETOS	INCOMPLETOS **	TOTAL
CONTROLES	14	1	15

30

* Tienen sólo reso estructural, sin neuropsicología ni RMf
** Tiene neuropsicología pero no RMf

Sin embargo tal como se vera más adelante los resultados obtenidos con los casos y pacientes finalmente incluidos, son muy positivos y estan de acuerdo con las hipótesis de trabajo planteadas.

OBJETIVOS PLANTEADOS :(Transcribir los del proyecto original)

Objetivo general

Caracterizar los efectos de la comorbilidad entre la dependencia a la cocaína y la depresión sobre el rendimiento neuropsicológico, el funcionamiento cerebral y la reactividad al estrés.

Objetivos específicos

1. Investigar el rendimiento neuropsicológico y la activación cerebral de los circuitos fronto-límbicos durante la ejecución de paradigmas cognitivos y emocionales en pacientes con dependencia a la cocaína con y sin comorbilidad depresiva, con respecto a individuos controles.

1.1. Investigar los efectos moduladores de los polimorfismos de la COMT y el hSERT sobre el rendimiento neuropsicológico y la activación de los circuitos fronto-límbicos en pacientes con dependencia a la cocaína con y sin comorbilidad depresiva, con respecto a individuos controles.

2. Investigar la respuesta neuroendocrina inmediatamente antes y después de la exposición a estímulos afectivos negativos inductores de estrés en los pacientes con dependencia a la cocaína con y sin comorbilidad depresiva, con respecto a individuos controles.

3. Investigar la influencia de las alteraciones neuropsicológicas, cerebrales y neuroendocrinas en la predicción del craving y la recaída en pacientes con dependencia a la cocaína con o sin comorbilidad depresiva.

OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto)

1. Investigar el rendimiento neuropsicológico y la activación cerebral de los circuitos fronto-límbicos durante la ejecución de paradigmas cognitivos y emocionales en pacientes con dependencia a la cocaína con y sin comorbilidad depresiva, con respecto a individuos controles.

1.1. Investigar los efectos moduladores de los polimorfismos de la COMT y el hSERT sobre el rendimiento neuropsicológico y la activación de los circuitos fronto-límbicos en pacientes con dependencia a la cocaína con y sin comorbilidad depresiva, con respecto a individuos controles.

Análisis de componentes independientes de resonancia magnética funcional (fMRI) en estado de reposo en consumidores de cocaína

Los análisis de conectividad funcional en reposo han mostrado que la red paralímbica (que normalmente involucra la ínsula bilateral ventral y regiones ventrales del córtex cingulado anterior (ACC)) está separada en dos redes en los consumidores de cocaína. Esta separación sugiere la existencia de una alteración en la organización funcional en este sistema en los consumidores de cocaína (pre y post-abstinencia). Esta desvinculación puede tener importantes implicaciones en la clínica de las adicciones, ya que la ínsula anterior está consistentemente relacionada con la experiencia subjetiva de "craving" por la cocaína, y su desconexión del cíngulo podría limitar las capacidades de autorregulación emocional de este deseo.

Aparte de las diferencias en el total de varianza capturado por la red paralímbica en consumidores de cocaína (2 ICs) vs. controles (1C), también hay diferencias substanciales en la primera subdivisión. Específicamente, los resultados sugieren que los consumidores tienen una mayor conectividad entre las distintas subdivisiones insulares, un fenómeno que coincide con la noción de que el consumo de cocaína genera cambios sustanciales en el procesamiento del input interoceptivo asociado al "craving", incrementando la redundancia de sus representaciones y favoreciendo su influencia sobre los patrones de búsqueda de la sustancia (Garavan, 2010). El segundo componente solo identificado en los consumidores (pre y de post-abstinencia) sugiere cambios en la conectividad funcional ventral frontal, insular y en ACC en los estados de pre y post-abstinencia, constituyendo un indicador preliminar de recuperación vinculado al cese del consumo.

El análisis de ICA sobre la conectividad es congruente con los patrones observados en el paradigma de dilemas morales (que elaboramos a continuación); en ambos casos las alteraciones de conectividad se dan en la red paralímbica, que es la encargada del procesamiento emocional, de su experimentación subjetiva, y de nuestra capacidad para regularlas. Se profundizará en las diferencias pre-post abstinencia ya que en la literatura hay pocos estudios realizados.

Garavan H. Insula and drug cravings. *Brain Struct Funct.* 2010 Jun;214(5-6):593-601.

Análisis de la Tarea de interferencia de múltiples fuentes (Multi-source interference task, MSIT) con resonancia magnética funcional (fMRI) en consumidores de cocaína

La Tarea de interferencia de múltiples fuentes (MSIT) fue desarrollada para examinar las redes neurales asociadas con la atención y la interferencia cognitiva (pensamientos irrelevantes para la tarea). Esta tarea activa la red cíngulo-frontal-parietal de cognición/atención.

Activación:

En sujetos control se observa una amplia activación a nivel cortical (córtex prefrontal, parietal, visual y temporal y grandes clusters subcorticales que incluyen el tálamo, estriado ventral, la región periacueductal y el cerebelo).

Los consumidores de cocaína muestran una pauta de activación menor con clusters aislados en el córtex frontal, parietal y visual.

La comparación directa entre ambos grupos muestra en los consumidores de cocaína una menor activación de la mayor parte de áreas corticales, el tálamo,

afectivo, los consumidores de cocaína no activan adecuadamente las estructuras límbicas (ACC y PAG) necesarias para tomar decisiones afectivas (“poniéndose en el lugar del otro”), y en cambio hiperactivan áreas neocorticales izquierdas relacionadas con un procesamiento “cognitivo” del dilema –más relacionado con una aproximación estratégica o “utilitarista” al problema.

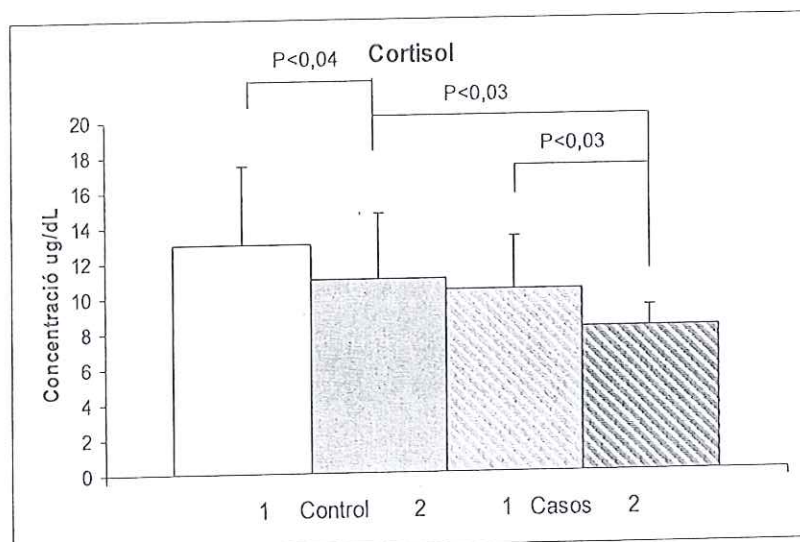
Los resultados de los dilemas morales son especialmente interesantes, ya que indican que los cocainómanos “contraen” su cerebro emocional, y en cambio hiperactivan su cerebro cognitivo, cuando toman decisiones sobre estos dilemas –que la mayoría de nosotros afrontamos desde un punto de vista “empático” con una gran carga afectiva. Estos resultados serían congruentes con uno de los modelos neurobiológicos explicativos de la adicción –el modelo del marcador somático (Verdejo y Bechara 2009), que postula que los defectos en la activación o en la lectura de los marcadores emocionales que “informan” de las consecuencias afectivas de distintas alternativas de elección explican los enormes problemas de toma de decisiones que presentan los individuos adictos en su vida cotidiana.

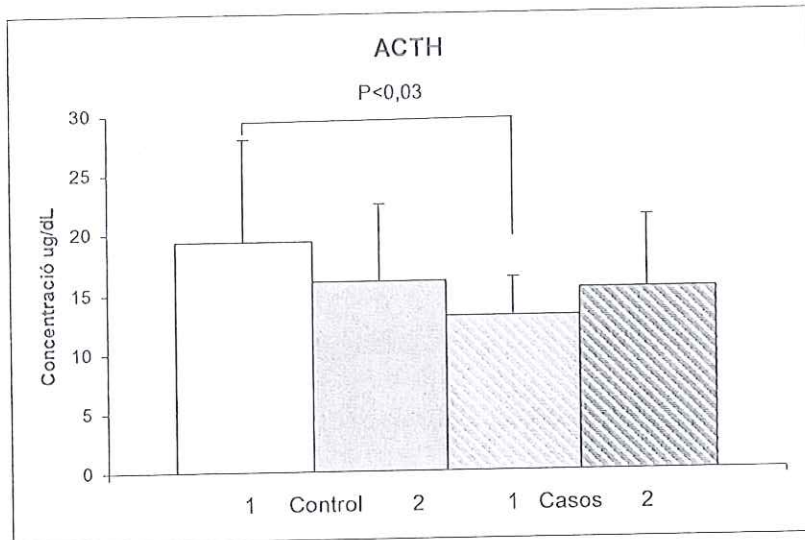
Verdejo-García A, Bechara A. A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1:48-62.

3. Investigar la influencia de las alteraciones neuropsicológicas, cerebrales y neuroendocrinas en la predicción del craving y la recaída en pacientes con dependencia a la cocaína con o sin comorbilidad depresiva.

Niveles hormonales del eje hipofisario-adrenal en las exploraciones de fMRI

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol en los sujetos participantes en las exploraciones de fMRI antes del inicio de las mismas (1) y una vez concluidas (2). Uno de los endofenotipos neurobiológicos comunes entre la dependencia a la cocaína es la alteración de la respuesta neuroendocrina al estrés y en particular las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). En el presente estudio se observa como los consumidores de cocaína tienen valores basales de ACTH y cortisol inferiores a los de los sujetos control y como los de cortisol tras la realización de tareas con un fuerte contenido afectivo se mantienen disminuidos en los consumidores de cocaína.





Resultados de Genética (COMT/SERT)

Distribución de genotipos en la población control y de consumidores de cocaína

CONTROLES				
CODIGO GENERAL	GRUPO	EDAD	COMT	SERT
0048	C	26	2	1
0083	C	25	1	2
0086	C	40	2	2
0141	C	29	3	2
0180	C	26	3	3
0227	C	28	2	2
0228	C	43	2	2
0234	C	46	1	2
0285	C	43	2	3
0295	C	24	2	2
0314	C	24	2	3
0324	C	27	2	1
0339	C	22	1	3
0355	C	25		
0357	C	21		

CASOS				
CODIGO GENERAL	GRUPO	EDAD	COMT	SERT
0057	RE	21	2	1
0074	RE	30	2	2
0098	RE	45	1	3
0109	RE	35	3	3
0113	RE	38	1	1
0138	RE	25	3	1
0150	RE	37	3	2
0163	RE	45	3	2
0168	RE	44	1	1
0176	RE	33	3	2
0315	RE	29	2	2
0332	RE	37	2	2
0352	RE	21	1	2
0353	RE	42	3	3
0354	RE	49		

Códigos genotipos

COMT		SERT	
1	MET/MET	1	L/L
2	MET/VAL	2	L/S
3	VAL/VAL	3	S/S

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

El análisis de componentes independientes en estado de reposo aplicando técnicas de resonancia magnética funcional muestra alteraciones de conectividad se dan en la red paralímbica, que es la encargada del procesamiento emocional, de su experimentación subjetiva, y de nuestra capacidad para regularlas. Ello está en relación con los defectos en la activación o en la lectura de los marcadores emocionales que "informan" de las consecuencias afectivas de distintas alternativas de elección explican los enormes problemas de toma de decisiones que presentan los individuos adictos a la cocaína en su vida cotidiana.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR.

En ..Barcelona.. a .1.. de ...Junio... de ..2011

FIRMA

