



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**CONECTIVIDAD CEREBRAL EN PACIENTES ADICTOS A
COCAÍNA DESPUES DE TRATAMIENTO CON
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL
REPETITIVA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
SOFÍA FERNÁNDEZ LOZANO

TUTOR PRINCIPAL
EDUARDO ADRIÁN GARZA VILLARREAL
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
SARAEAL ALCAUTER SOLORZANO
INB, UNAM
ISRAEL VACA PALOMARES
FP, UNAM

MÉXICO, CDMX, 2019

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Jurado certificamos que la tesis elaborada por: **Sofía Fernández Lozano**, cuyo título es: **“Conectividad Cerebral en Pacientes Adictos a Cocaína después de Tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva”** se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. _____

Secretario (Tutor)

Dr. _____

Vocal

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

*A todas las poblaciones minoritarias
que estamos tomando nuestra voz en las ciencias.*

Agradecimientos

A la *Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)* y al *Instituto de Neurobiología (INB)*, así como a la *Facultad de Psicología* y su *Unidad de videoconferencias*, por permitirme desarrollarme bajo sus enseñanzas. Al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)* (Becario № 858808 y Proyecto FOSISS № 0260971) por su apoyo económico y patrocinio al proyecto de investigación del que formé parte. Al *Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"*, su *Clínica de Adicciones* y *Unidad de Imágenes Cerebrales*, así como su equipo de psiquiatras, enfermeras y participantes, sin quienes este trabajo no hubiera sido posible. Y al *Laboratorio Nacional de Visualización Científica* y su equipo de técnicos.

A *Eduardo Garza*, por desde un principio enseñarme a aprender por mí misma; darme las herramientas para llegar hasta donde estoy y su invaluable guía todo este camino.

A *Sarael Alcauter* e *Israel Vaca*, por sus comentarios y observaciones, sus enseñanzas y, sobretodo, por creer en este trabajo.

A *Said, Diego, Viviana, Alan*, y el resto del *GarzaLab*, por todas las tardes (y noches) que me acompañaron dentro y fuera de la oficina; por enseñarme que la ciencia puede ser divertida.

A *mis compañeros de Psicología y FESI*, por las pláticas, el apoyo mutuo; ser un equipo.

A *Dardo, Nora y Ehsan*, por sus invaluable enseñanzas y comentarios; a *Ariel, Rui, Luana, Joseph, Wenjing, Gene-Jack, Peter, Corinde*, y *todo el equipo del LNI*, por hacerme sentir bienvenida y compartir conmigo 2 meses maravillosos llenos de aprendizaje.

A *mis padres y mis hermanos* que desde Tijuana me mandaron todo su apoyo y cariño, y sin quienes nunca hubiera llegado hasta donde estoy.

A *Eusebio, Paola A, Jessica, Paola S y Catherine* por seguir estando desde la carrera.

A *Monica* por su valiosa amistad, a pesar del tiempo y la distancia; por creer en mí.

A *Yaa México*, por darme una segunda familia.

A *Fausto*, por su compañía y guía, por recordarme enfocarme en mí antes que nadie más.

A *Sonny*, por llegar en el momento justo y recordarme cómo sonreír cuando más lo necesitaba.

Resumen

Conectividad Cerebral en Pacientes Adictos a Cocaína después de Tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva

Hello, here is some text without a meaning. This text should show what a printed text will look like at this place. If you read this text, you will get no information. Really? Is there no information? Is there a difference between this text and some nonsense like “Huardest gefburn”? Kjift – not at all! A blind text like this gives you information about the selected font, how the letters are written and an impression of the look. This text should contain all letters of the alphabet and it should be written in of the original language. There is no need for special content, but the length of words should match the language.

Abstract

Brain Connectivity in Cocaine-addicted Patients after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment

Hello, here is some text without a meaning. This text should show what a printed text will look like at this place. If you read this text, you will get no information. Really? Is there no information? Is there a difference between this text and some nonsense like “Huardest gefburn”? Kjift – not at all! A blind text like this gives you information about the selected font, how the letters are written and an impression of the look. This text should contain all letters of the alphabet and it should be written in of the original language. There is no need for special content, but the length of words should match the language.

Índice

Resumen Español	i
Resumen Inglés	ii
1 Introducción	1
2 Antecedentes	2
2.1 Neurobiología de la adicción	2
2.1.1 Intoxicación	2
2.1.2 Abstinencia	3
2.1.3 Preocupación y anticipación	4
2.2 Tratamiento para la adicción a cocaína	4
2.2.1 Tratamiento farmacológico	5
2.2.2 Tratamiento comportamental	5
2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva	6
2.3.1 EMTr como tratamiento en adicción	6
2.4 Imagenología por resonancia magnética	9
2.4.1 Resonancia magnética funcional	9
2.4.2 Resonancia magnética funcional en adicción	10
2.4.3 Resonancia magnética funcional en reposo en adicción	11
2.5 Análisis de redes complejas	13
2.5.1 Métricas de topología de red	14

2.5.2	Aplicación clínica	18
	Bibliografía	19

1 | Introducción

El abuso de drogas ilícitas es uno de los problemas de salud pública más importantes del país. El consumo de sustancias produce alteraciones plásticas en el cerebro que pueden desencadenar consecuencias graves para la salud y funcionalidad social de los consumidores. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) ha surgido como un posible tratamiento para manejar el *craving*¹, la impulsividad y la sintomatología afectiva de la adicción.

No obstante, son limitados aún los estudios que comprueben su eficacia clínica como tratamiento. Y en menor cantidad aún, aquellos que complementan la exploración por medio de técnicas de neuroimagen.

Se propone en el presente proyecto, un estudio longitudinal doble ciego, donde se evalúan los efectos clínicos del tratamiento por EMTr y los cambios neuroplásticos por medio del análisis de neuroimagen funcional y el estudio de redes complejas o Teoría de Grafos.

¹Sensación de deseo intenso hacia el consumo de la sustancia.

2 | Antecedentes

2.1 Neurobiología de la adicción

Anteriormente, persistían las ideas de que el abuso de sustancias era un acto voluntario y hedonista. No obstante, la investigación de las últimas décadas ha venido apoyando la idea de que la adicción es una enfermedad del cerebro (Volkow, Koob & McLellan, 2016).

El modelo más reciente de la adicción la describe como un síndrome de inhibición de respuesta y atribución de salienta dañados (Goldstein & Volkow, 2012), compuesto por conductas impulsivas y compulsivas (Koob & Volkow, 2010) y que se caracteriza por:

1. compulsión en buscar y consumir la sustancia;
2. pérdida de control limitando el consumo, y;
3. emergencia de un estado emocional negativo reflejando un síndrome motivacional de abstinencia.

La adicción, entonces, en su estudio suele dividirse en tres estados: intoxicación, abstinencia y afecto negativo, y, preocupación y anticipación (o *craving*) (Goldstein & Volkow, 2012; Koob & Volkow, 2010; Volkow y col., 2016).

2.1.1 Intoxicación

Todas las drogas adictivas activan regiones cerebrales de recompensa en el cerebro que producen incrementos en la liberación de dopamina, lo que a su vez genera un aprendizaje asociativo o condicionamiento¹. Ante repetidas exposiciones, las neuronas dopaminérgicas

¹En este tipo de aprendizaje Pavloviano, las experiencias recompensantes repetidas terminan asociándose con los estímulos mentales que les preceden.

dejan de disparar ante la droga en sí y responden de forma anticipatoria ante los estímulos condicionados. Esta liberación de dopamina desencadena neuroplasticidad², tanto como potenciación a largo plazo —donde la transmisión de señales entre las neuronas aumenta— como depresión a largo plazo —donde la señalización disminuye. Estos cambios en fuerza sináptica son controlados por la inserción o retiro de receptores glutamatérgicos (AMPA y NMDA) y cambios en la composición de sus subunidades (Volkow y col., 2016). La regulación de los receptores AMPA incrementa la capacidad de respuesta del núcleo accumbens a glutamato libreado por terminales corticales y límbicas ante la exposición a drogas o estímulos relacionados (Wolf & Ferrario, 2010). Cambios neuroplásticos han sido observados también en el estriado dorsal, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal (Volkow y col., 2016).

Los estímulos ambientales relacionados al consumo, mediante este mecanismo, desencadenan una liberación rápida y condicionada de dopamina que provoca un antojo (o *craving*) por la droga (Volkow y col., 2006), motivan conductas relacionadas a la búsqueda de la sustancia y llevan a un uso compulsivo (atracón) (Volkow y col., 2016).

2.1.2 Abstinencia

Como resultado de los procesos fisiológicos condicionados, las recompensas ordinarias y saludables pierden su poder motivacional. En las personas adictas se desarrolla un sesgo motivacional que provoca que los sistemas motivacionales y de recompensa se concentren en la liberación más potente de dopamina producida por la sustancia — y los estímulos ambientales condicionados (Volkow y col., 2016).

Contrario a lo que se podría pensar, estudios clínicos y pre-clínicos han demostrado que el consumo de sustancias produce incrementos mucho más pequeños de los niveles de dopamina en la presencia de adicción (Volkow y col., 2014; Volkow y col., 1997; Yong Zhang y col., 2013). Esto deja al sistema de recompensa del cerebro mucho menos sensible a estimulación para estímulos tanto relacionados- como no-relacionados a la sustancia; y como resultado, las personas con adicción no experimentan el mismo grado de euforia producida por el consumo al mismo tiempo que se sienten menos motivados por los estímulos de la vida diaria ³ (Volkow y col., 2016).

Ante una exposición repetida a los efectos liberadores de dopamina de las sustancias se lleva a adaptaciones en el circuito extendido de la amígdala, lo que resulta en un incremento en la reactividad ante el estrés y la emergencia de emociones negativas. De esta forma,

²Cambios sistemáticos en la señalización o comunicación sináptica entre las neuronas.

³Estos cambios no son inmediatamente reversibles e.g. desintoxicación.

además de la motivación por la recompensa” producida por el consumo, hay una motivación intensa a escapar de la disforia asociada con los efectos posteriores al uso (Goldstein & Volkow, 2012; Volkow y col., 2016). Este fenómeno está relacionado con la hipótesis de procesos-oponentes de Solomon y Corbit (1978) que describe la dinámica temporal de respuestas emocionales opuestas. En este modelo se observa cuando el refuerzo negativo (escapar de la disforia de la abstinencia) prevalece sobre el refuerzo positivo (la búsqueda del *high* en la intoxicación aguda, en la transición del abuso ocasional de la sustancia al desarrollo de la adicción. Desafortunadamente, aunque los efectos breves de incremento de dopamina posteriores al consumo alivian temporalmente la aflicción, el resultado del consumo repetido es un incremento en la disforia durante la abstinencia, lo que lleva a un ciclo vicioso.

2.1.3 Preocupación y anticipación

Los cambios que ocurren en los circuitos emocionales y de recompensa son acompañados por cambios en la función de regiones corticales prefrontales. Entre los efectos de las alteraciones a estas regiones están la perturbación de procesos ejecutivos⁴, atribución de saliencia y el monitoreo del error (Goldstein & Volkow, 2012; Volkow y col., 2016). En sujetos adictos, la señalización afectada de dopamina y glutamato en estas regiones prefrontales debilita la habilidad de resistir deseos fuertes o de seguir con la decisión de dejar el consumo de la sustancia (Volkow y col., 2016).

El *craving*, o el deseo fuerte e intenso de consumir la sustancia, tanto para volver a sentir los efectos eufóricos como para evitar los aspectos de abstinencia provocados por su ausencia, es un elemento clave en la recaída (Koob & Volkow, 2010). El *craving* es entonces, por estas características, un punto clave como enfoque para el tratamiento de las adicciones.

2.2 Tratamiento para la adicción a cocaína

Actualmente no existe una cura para la adicción. El tratamiento consiste en un abordaje multidisciplinario que ayuda al manejo de la enfermedad. Generalmente este consiste en el apoyo psicoterapéutico, consejería y tratamiento farmacológico en conjunto.

No obstante, la naturaleza crónica de la adicción hace que la recaída no sea solo posible, sino probable (NIDA., 2018). Estudios de seguimiento a 1 año postratamiento⁵ han encontrado que solo del 40-60 % se mantienen en abstinencia (McLellan, Luborsky, Woody & O’Brien,

⁴Capacidades de auto-regulación, toma de decisiones, flexibilidad en la selección e inicio de la acción.

⁵Datos de tratamientos en EEUU.

1980).

Debido a esto es de suma importancia la revisión del manejo actual de la adicción y la búsqueda de nuevos tratamientos alternativos que sean más efectivos.

2.2.1 Tratamiento farmacológico

No existe actualmente un tratamiento farmacológico aprobado por la FDA (Administración de comida y drogas, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos para la dependencia a la cocaína. Los medicamentos utilizados comúnmente son los mismos que aquellos usados para tratar la epilepsia o los espasmos musculares, principalmente con el fin de aliviar la ansiedad y la agitación resultantes de la adicción a la cocaína. Algunos de estos son: gabapentina, un anticonvulsivante análogo a GABA; modafinilo, promueve el estado de alerta inhibiendo la recaptura de dopamina; topiramato, anticonvulsivante que alivia la agitación; vigabatrina, anti-epiléptico usado para el *craving* inhibiendo el catabolismo de GABA; y, baclofeno, relajante muscular agonista de GABA (Volkow, 2007).

De todos los medicamentos usados para tratar la adicción a la cocaína, disulfiram es el que ha tenido más resultados exitosos consistentes (Volkow, 2007). Usualmente utilizado como tratamiento a la adicción al alcohol por medio de la inducción de una reacción adversa al alcohol, disulfiram también a sido prescrito para desalentar el uso de la cocaína. Aún no se conoce específicamente como funciona, pero sus efectos pueden estar relacionados a su capacidad de inhibir una enzima que convierte a la dopamina en noradrenalina. Sin embargo, no es efectivo para todas las personas, ya que se ha visto que ciertas variaciones genéticas influyen en la efectividad del tratamiento (Gaval-Cruz & Weinshenker, 2009; Volkow, 2007).

2.2.2 Tratamiento comportamental

Junto al tratamiento farmacológico, usualmente se lleva a cabo un abordaje comportamental por medio de psicoterapia y consejería. Entre los modelos más utilizados dentro de estas áreas están: la psicoterapia cognitivo-conductual, donde el paciente aprende a identificar y corregir comportamientos problemáticos aplicando una serie de técnicas que pueden ser usadas para detener el abuso de la sustancia y abordar los problemas que suelen ocurrir en conjunto; el manejo de contingencias, donde por medio de recompensas tangibles se refuerzan los comportamientos positivos como la abstinencia; intervención motivacional, es un abordaje de consejería donde se ayuda al paciente a resolver su ambivalencia sobre el compromiso al tratamiento y parar el consumo de la sustancia; y la terapia familiar conductual, que

intenta abordar no solo el consumo de la droga, sino también los problemas en conjunto, como trastornos de conducta, maltrato infantil, depresión, conflictos familiares y desempleo (Volkow y col., 2008).

2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva

A pesar de ser originalmente desarrollada como una herramienta diagnóstica, la estimulación magnética transcraneal (EMT) puede modular, transitoria o duraderamente la excitabilidad cortical por medio de la aplicación de pulsos electromagnéticos localizados que pasan de forma indolora y sin daño por la piel y el cráneo (Horvath, Perez, Forrow, Fregni & Pascual-Leone, 2011; Noohi & Amirjalali, 2016). La EMT puede ser aplicada por medio de pulsos individuales, pulsos pareados, o por medio de repetidos trenes de estimulación, continuos o a una frecuencia específica (repetitiva o EMTr) o bajo un patrón de intervalos inter-trenes específico (estimulación *theta-burst* continua, ETBc; o intermitente, ETBi) (Ekhtiari y col., 2019).

Se ha observado que la EMTr a alta frecuencia (>5 Hz) facilita la excitabilidad cortical-motora, mientras que a baja frecuencia (<1 Hz) se inhibe (Pascual-Leone, Valls-Solé, Wassermann & Hallet, 1994). De la misma forma, la estimulación con *theta burst* (ETB) presenta patrones similares de estimulación e inhibición cortical en sus modalidades intermitente y continua respectivamente, pero con una duración menor que la EMTr. El mecanismo primario hipotetizado bajo los efectos neuromodulatorios de ambas técnicas es la potencialización a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD). Un rápido incremento post-sináptico de iones de calcio puede inducir LTP, lo que se ha observado en EMTr de alta frecuencia (10 Hz) y en ETBi; mientras que un flujo mas lento y sostenido de calcio induce LTD en EMTr de (1 Hz) y ETBc (Ekhtiari y col., 2019).

2.3.1 EMTr como tratamiento en adicción

Las investigaciones recientes apoyan la habilidad de la EMTr de reducir el *craving* de tabaco, alcohol y cocaína en pacientes adictos (Barr y col., 2011). La mayoría de los estudios clínicos en adicción se enfocan en estimular la corteza dorsolateral prefrontal izquierda (Barr y col., 2011; Bellamoli y col., 2014; Ekhtiari y col., 2019). Varias líneas de evidencia sugieren que la estimulación sobre esta región puede influir en las regiones cerebrales involucradas en la adicción:

1. La corteza prefrontal dorsolateral está conectada al sistema dopaminérgico meso-fronto-límbico, el sistema cerebral de recompensa asociado al *craving* (Barr y col., 2011).
2. Se ha demostrado la capacidad de la EMTr de inducir liberación de dopamina en áreas corticales y subcorticales (Cho & Strafella, 2009; Strafella, Paus, Barrett & Dagher, 2001), lo que podría mitigar la disfunción dopaminérgica asociada a la adicción.
3. El nivel de *craving* a comida, alcohol y tabaco en la presencia de estímulos visuales se ha reducido con la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral con EMTr (Amiaz, Levy, Vainiger, Grunhaus & Zangen, 2009).
4. Se ha encontrado que la corteza prefrontal dorsolateral está involucrada con procesos de toma de decisiones; los cuales pueden estar alterados en pacientes adictos, quienes tienen mayor probabilidad a ser impulsivos y tener comportamiento asociado a la toma de riesgos (Barr y col., 2011).

Las características neuromoduladoras y los cambios plásticos observados como efecto de la EMTr hacen de esta un tratamiento efectivo factible para alterar los circuitos involucrados en el *craving* de la adicción, lo que, por efecto, llevaría a la disminución de la recaída y una mayor efectividad de tratamiento.

EMTr y adicción a cocaína

El consumo crónico de cocaína está asociado con una disrupción en la conectividad fronto-estriatal en estado de reposo; una elevada actividad en la corteza prefrontal medial y estriado ventral, y una actividad deprimida en la corteza prefrontal dorsolateral y estriado dorsal, así como una disminución en la transmisión dopaminérgica mesolímbica, lo que mantiene el consumo de la droga (Rachid, 2018). Estas afectaciones tienen un rol importante en el desarrollo de la adicción, lo que se amplifica y soporta por una incontrolable necesidad de consumir la sustancia (*craving*), lo que conduce a su búsqueda y relapso. En efecto, se ha encontrado que mayores índices de *craving* se relacionan con índices más altos de relapso (Sinha, Garcia, Paliwal, Kreek & Rounsaville, 2006; Volkow & Fowler, 2000; Volkow y col., 2016). Por esto mismo, investigaciones recientes han buscado explorar los efectos terapéuticos de la estimulación de la corteza prefrontal por medio de EMTr en la adicción a cocaína (Bolloni, Badas, Corona & Diana, 2018).

Camprodón, Martínez-Raga, Alonso-Alonso, Shih y Pascual-Leone (2007) fueron los primeros en explorar los efectos de la EMTr en el *craving* a cocaína. Encontraron un efecto transitorio en el *craving* a cocaína después de una sesión de EMTr sobre la corteza prefrontal

dorsolateral derecha —pero no la izquierda. Desde entonces, diversos estudios han encontrado que la EMTr sobre la corteza prefrontal izquierda es capaz de reducir el craving. Politi, Fauci, Santoro y Smeraldi (2008) observaron que después de 10 sesiones de EMTr a 15 Hz había una disminución del *craving* en 36 sujetos con dependencia a cocaína, encontrando un efecto después de la 7ma sesión. Terraneo y col. (2016), en su estudio aleatorio abierto, compararon los efectos terapéuticos sobre la adicción a cocaína entre 8 sesiones de EMTr a 15 Hz (sesiones diarias por 5 días y una sesión semanal de mantenimiento por 3 semanas) y un tratamiento farmacológico habitual. Encontraron que había una mayor disminución del *craving* en los sujetos del grupo de EMTr comparados con el grupo control, así como una diferencia significativa en la cantidad de pacientes que tuvieron un relapso⁶.

Aunque la mayoría de las investigaciones de EMTr en adicción se enfocan en la corteza prefrontal dorsolateral, estudios recientes han explorado los efectos sobre la estimulación de la corteza prefrontal ventromedial (Hanlon y col., 2015; Kearney-Ramos y col., 2018), argumentando que la corteza prefrontal medial es un método más directo de modular la actividad del núcleo accumbens⁷. En un estudio piloto experimental, Hanlon y col. (2015) obtuvieron datos de neuroimagen y de *craving* antes y después de ETB continua sobre la corteza medial prefrontal izquierda y encontraron que una sesión de ETB real reducía el *craving* comparado con la sesión placebo, así como una reducción de actividad sobre la corteza prefrontal y el núcleo accumbens. Kearney-Ramos y col. (2018) exploraron los efectos de la ETB continua en la reactividad a estímulos relacionados a la sustancia; encontraron que el efecto general de la ETBc atenuando el *craving* después de la sesión real en comparación con la placebo, en usuarios a cocaína.

Otro enfoque de tratamiento utilizado recientemente en la EMTr es el empleo de la bobina H1. Esta bobina permite la estimulación bilateral de regiones más profundas. Bolloni y col. (2016) observaron una disminución significativa en el consumo de cocaína en adictos a cocaína a los 3 y 6 meses posteriores a un tratamiento real de EMTr profunda de 12 sesiones (tres a la semana) a 10 Hz sobre la corteza prefrontal bilateral⁸ que no se encontró en el grupo placebo. Por su parte, el equipo de Rapinesi y col. (2016) utilizando la misma técnica de EMTr profunda (pero con una frecuencia mayor, tres sesiones semanales a 15 Hz por cuatro semanas), encontraron una disminución significativa de *craving* en sujetos con dependencia a la cocaína dos, cuatro y ocho semanas después del tratamiento. No obstante, hubo un empeoramiento en los niveles de *craving* después de la cuarta semana, aunque estos

⁶El consumo fue medido por medio de pruebas objetivas de orina

⁷Las cortezas prefrontales orbital y medial son la principal entrada cortical al estriado ventral, que incluye al caudado y núcleo accumbens

⁸La interacción primaria (Tratamiento X Tiempo) fue no significativa en el análisis primario.

se mantuvieron por debajo de los niveles basales.

2.4 Imagenología por resonancia magnética

A pesar de que la imagenología radioisotópica (PET) ha sido altamente significativa en el descubrimiento y mapeo del rol de la dopamina en la adicción, la imagenología por resonancia magnética (IRM) es el pilar de la investigación con neuroimagen en la adicción, debido a su seguridad, ausencia de radioactividad y flexibilidad en la información obtenida (Suckling & Nestor, 2017).

La IRM puede ofrecer información tanto anatómica —relacionada a la estructura de la materia gris y blanca— como funcional —relacionada a la actividad cerebral.

2.4.1 Resonancia magnética funcional

La resonancia magnética funcional (IRMf) es una técnica de neuroimagen que mide la actividad cerebral por medio del contraste endógeno del nivel dependiente de oxigenación de sangre (BOLD) (Ogawa y col., 1993), utilizando las distintas propiedades magnéticas de la sangre oxigenada y deoxigenada. Partiendo de que la actividad neuronal requiere oxígeno, la señal BOLD está indirectamente relacionada con el procesamiento funcional local. Los experimentos de IRMf, entonces, frecuentemente inducen procesos cognitivos específicos con los estímulos apropiados, con la intención de observar las regiones y circuitos involucrados.

Mucho de lo que actualmente se conoce sobre función cerebral ha venido de estudios que miden los cambios en actividad neuronal y conducta después de la administración de una tarea o estímulo (*task-based fMRI*, o IRMf de tarea), sin embargo, cambios espontáneos de la señal BOLD que no son atribuidos a un diseño experimental también están presentes (Fox & Raichle, 2007). Es así como la resonancia magnética funcional en estado de reposo (*resting-state fMRI*, o IRMf en reposo) ha emergido recientemente como una poderosa herramienta que permite medir la conectividad funcional (Biswal y col., 2010).

La resonancia funcional durante el reposo revela fluctuaciones espontáneas de gran amplitud y baja frecuencia (<0.1 Hz) que pueden ser temporalmente correlacionadas entre áreas relacionadas funcionalmente. Un único escaneo (de al menos 5 minutos) puede ser usado para estudiar una multitud de circuitos funcionales simultáneamente (Biswal y col., 2010).

2.4.2 Resonancia magnética funcional en adicción

Las investigaciones de neuroimagen sobre la neurobiología de las adicciones han sido en su mayoría realizadas por técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la IRMf por medio de tareas, donde muchas de estas tareas tienen que ver con la presentación de señales o impulsos relacionados con la sustancia (Jasinska, Stein, Kaiser, Naumer & Yalachkov, 2014). Como se mencionó en la sección 2.1.1, es común en muchos de los comportamientos adictivos la reacción ante estímulos relacionados con el consumo, induciendo *craving* como consecuencia de un condicionamiento Pavloviano. Revisando la literatura, Suckling y Nestor (2017) encontraron que en los sujetos adictos hay un incremento en la activación en regiones prefrontales y orbitofrontales y que las regiones con una reactividad a estímulos relacionados al consumo convergían a la corteza del cíngulo anterior, amígdala y estriado ventral en sujetos adictos a la nicotina, alcohol y cocaína.

El control inhibitorio es la supresión de acciones pre-potentes y la resistencia a interferencia de estímulos externos para emplear comportamientos dirigidos a metas. En individuos con adicción a cocaína se observó actividad incrementada en las cortezas cingulada y prefrontal, regiones frontales inferiores y cerebelo durante la inhibición de respuesta, independientemente de si la acción fue inhibida con éxito o no (Suckling & Nestor, 2017). En una tarea *go/no-go*, sujetos adictos a cocaína mostraron mayor cantidad de errores por omisión y comisión que controles, lo que se atribuyó a una hipoactivación de la corteza dorsal anterior del cíngulo en los ensayos *stop* (Kaufman, Ross, Stein & Garavan, 2003). En un segundo estudio se encontró que este déficit inhibitorio en usuarios de cocaína era agravado por una mayor carga de memoria de trabajo, y de nuevo, una activación de la corteza dorsal anterior del cíngulo fue relacionada con el déficit conductual (Hester & Garavan, 2004). Otro estudio que investigaba cómo los sujetos con adicción a cocaína y controles respondían ante recompensas monetarias por un correcto desempeño en una tarea de atención encontró que aquellos sujetos con adicción a cocaína mostraban señales BOLD reducidas en la corteza orbitofrontal izquierda en ganancias altas comparados con controles además de ser menos sensibles a la diferencia del valor de las recompensas en la actividad de la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral (Goldstein y col., 2007).

Connolly, Foxe, Nierenberg, Shpaner y Garavan (2012) exploraron los diferentes patrones de control cognitivo en sujetos adictos a cocaína con diferente tiempo de abstinencia y controles; entre sus hallazgos encontraron que todos los grupos mostraban un nivel de desempeño similar, los sujetos adictos tenían una mayor activación asociada con el control inhibitorio y el monitoreo de desempeño. Pero más importante, los dos grupos de sujetos adictos mostraron

diferencias entre sí en los niveles de activación, sugiriendo diferentes demandas de control cognitivo relacionadas a la duración de abstinencia: el grupo de abstinencia corta tenía una activación en regiones dorsales de los giros frontales medio y superior, mientras que los de abstinencia mayor tendían a reclutar áreas más inferiores, como el giro frontal inferior bilateral. De igual forma, ambos grupos de adictos presentaron regiones de actividad cerebelares en contraste con los controles, lo que podría sugerir que como usuarios activos de la sustancia tienden a depender de estas regiones como una compensación de la atrofia prefrontal, lo que se mantiene en la abstinencia.

Diversos estudios que incorporan el procesamiento emocional con tareas cognitivas indican que la corteza prefrontal dorsolateral es principalmente hiperactiva durante el procesamiento de emociones en individuos con adicción comparado con controles; especialmente en emociones negativas; la corteza cingular anterior ha mostrado resultados mixtos —con más estudios mostrando hipoactividad que hiperactividad⁹ (Goldstein & Volkow, 2012).

Tareas que involucran respuestas emocionales activan el sistema límbico; En un estudio que buscaba observar las diferencias en el procesamiento emocional entre sujetos adictos y controles encontró que había una diferencia inter-grupa significativa en las regiones de procesamiento emocional (Asensio y col., 2010); el grupo de adicción a cocaína mostró una menor activación en el estriado derecho, tálamo izquierdo, corteza prefrontal dorsolateral y giro parietal con las imágenes placenteras y una hiperactivación del giro parietal superior y corteza prefrontal dorsomedial ante las imágenes placenteras, mostrando una disregulación de valencia en los mecanismos de procesamiento de emociones. La hipoactivación de la corteza dorsomedial placenteros sugiere una dañada evaluación ante recompensas y disminuida atribución de saliencia y motivacional hacia estímulos placenteros, mientras que la hipoactivación estriatal y dorsolateral prefrontal puede ser la causante de la habilidad reducida de experimentar placer de los estímulos reforzadores naturales (ver sección 2.1.2).

2.4.3 Resonancia magnética funcional en reposo en adicción

Actualmente son pocos los estudios de conectividad funcional en estado de reposo en el campo de las adicciones, especialmente comparados con los que utilizan las técnicas anteriores. Relacionado al abuso de la heroína, se ha encontrado alteraciones en la conectividad funcional entre regiones límbicas —como el núcleo accumbens, amígdala, núcleo caudado— y regiones frontales —como la corteza orbitofrontal y el cíngulo (Ma y col., 2010; Tianye y col., 2015;

⁹Es posible que la hiperactividad de la corteza prefrontal dorsolateral esté compensando la hipoactividad de la corteza cingulada anterior

J. Wang, 2010; R. Zhang y col., 2016).

Son especialmente pocas las investigaciones que han reportado la conectividad funcional de reposo en la adicción a la cocaína. En estos pacientes se ha observado una disminución en la conectividad del sistema meso-cortico-límbico; entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, y el tálamo; entre la amígdala y la corteza prefrontal medial; así como entre el hipotálamo y la corteza prefrontal medio-dorsal. Esta disminución en conectividad estaba negativamente relacionada con el tiempo de adicción (Gu y col., 2010). De igual forma, se ha encontrado una correlación negativa entre el *craving* subjetivo y la actividad del giro medial-posterior del cíngulo en adictos a la cocaína. En el mismo estudio se observó una relación entre las áreas que procesan las señales relacionadas a la droga (corteza orbitofrontal y estriado ventral); así como una conectividad negativa entre estas áreas y el giro medial posterior del cíngulo (Wilcox, Teshiba, Merideth, Ling & Mayer, 2011).

Se han reportado diferencias interhemisféricas en las regiones frontales entre consumidores y sujetos control; así como una reducción en la conectividad funcional interhemisférica entre nodos de la red de atención dorsal (áreas latero-frontales bilaterales, premotoras mediales y parietales posteriores), lo que podría sugerir que estas anormalidades se relacionan a los problemas de atención presentados comúnmente en la adicción (Kelly y col., 2011). Verdejo-Garcia y col. (2014) hallaron menor conectividad funcional entre corteza anterior del cíngulo, tálamo, ínsula y tallo cerebral; así como alteraciones funcionales en los sistemas fronto-límbicos.

Hu, Salmeron, Gu, Stein y Yang (2015) encontraron una conectividad aumentada en los circuitos fronto-estriatales de los usuarios de cocaína, los cuales también presentaron una conexión reducida entre el estriado y las regiones del cíngulo, estriado, hipocampo/amígdala e ínsula. El uso compulsivo de la cocaína fue asociado con un balance entre un aumento de la conectividad anteroestriatal-prefrontal/orbital y una disminución de la conectividad estrato-dorsal anterior cingulada.

Los primeros estudios de conectividad efectiva en usuarios de cocaína en abstinencia encontraron una mayor conectividad del área tegmental ventral a: núcleo accumbens, hipocampo y corteza frontal-medial; así como una menor conectividad de la corteza frontal-medial a el área tegmental ventral y del núcleo accumbens a corteza frontal-medial. A las 72 horas de abstinencia, los fumadores de cocaína presentaron conexiones causales (dirigidas) hacia regiones límbicas, mediales y frontales del sistema MCL que no se presentaron en los controles (Ray, Di & Biswal, 2016; Ray y col., 2017).

Estos estudios de neuroimagen y conectividad permiten tener una visión de los circuitos

involucrados en la adicción, así como un marco de referencia para evaluar el cambio producido por el tratamiento.

2.5 Análisis de redes complejas

Desde el siglo XIX es bien sabido que los elementos neuronales del cerebro constituyen una formidablemente complicada red estructural. Desde los años 90s, el aumento de nuestro entendimiento de la física de los sistemas complejos ha llevado al desarrollo de la ciencia de las redes, un esfuerzo interdisciplinario de caracterizar las propiedades importantes de los sistemas complejos por medio de cuantificar las topologías de sus respectivas representaciones en redes (Bullmore & Sporns, 2009; Rubinov & Sporns, 2010). Este análisis de redes complejas tiene su origen en el estudio matemático de redes conocido como Teoría de Grafos, con la diferencia que este análisis tiene como objeto de estudio redes de la vida real que son grandes y complejas y no uniformemente ordenadas ni aleatorias (Rubinov & Sporns, 2010).

Las bases de datos de conectividad cerebral pueden estudiarse como redes de regiones cerebrales conectadas por tractos anatómicos o asociaciones funcionales; son indudablemente complejas, comparten características con otras redes biológicas y sistemas físicos y, por lo tanto, pueden ser categorizadas usando métodos de redes complejas. Estos análisis permiten cuantificar con confiabilidad las redes cerebrales con un pequeño número de medidas fácilmente computables y neurobiológicamente significativas (Achard & Bullmore, 2007; Humphries & Gurney, 2008; Latora & Marchiori, 2001).

Una red es una representación matemática de un sistema complejo del mundo real; es definida por una colección de nodos y conexiones (o aristas) entre pares de nodos (Bullmore & Sporns, 2009; Rubinov & Sporns, 2010).

Las redes estructurales o funcionales del cerebro pueden ser estudiadas por medio de la teoría de grafos siguiendo los siguientes pasos:

1. Definir los nodos de la red. Estos pueden ser definidos como los electrodos en un estudio de electroencefalograma o regiones anatómicamente definidas de datos de IRM. Idealmente deberían representar regiones cerebrales con patrones coherentes de conexiones anatómicas o funcionales. Las parcelaciones utilizadas deben cubrir completamente la superficie de la corteza o el cerebro entero y nodos individuales no deben traslaparse espacialmente.
2. Calcular las aristas estimando una medida continua de asociación entre los nodos.

Esta medida puede tener bases funcionales, como el coeficiente de correlación entre las fluctuaciones de la señal BOLD en una corrida de IRMf, o anatómicas, como la probabilidad de la presencia de tractos de sustancia blanca calculada por medio de IRM de difusión.

3. Aplicar un umbral. Aristas débiles o no significativas pueden representar conexiones espúrias. Estas aristas tienden a opacar la topología de conexiones fuertes y significativas por lo que generalmente son descartadas por medio de un umbral absoluto o proporcional. Las aristas resultantes pueden ser binarias, representando únicamente la presencia (1) o ausencia de la conexión (0), o ponderadas, si además incluyen información adicional sobre la magnitud de la conexión.
4. Generar una matriz de asociación compilando todas las asociaciones entre pares de los nodos. Todas las auto-conexiones o conexiones negativas (en el caso de representaciones gráficas de IRMf, anti-correlaciones de la señal BOLD) actualmente deben ser removidas de las redes antes del análisis (Rubinov & Sporns, 2010).
5. Calcular y analizar la topología de la red. Una vez calculados los parámetros de redes de interés en este modelo gráfico de red cerebral, se comparan entre grupos o contra parámetros equivalentes en una población de redes aleatorias.

2.5.1 Métricas de topología de red

En teoría de grafos N es el conjunto de todos los nodos de una red, y n es el número de nodos. Del mismo modo, L es el conjunto de aristas en la red, y l el número de aristas. (i, j) es la conexión o arista entre los nodos i y j , $(i, j \in N)$. a_{ij} es el estado de conexión entre los nodos i y j : $a_{ij} = 1$ cuando la arista (i, j) existe (i y j son vecinos); $a_{ij} = 0$ si no. En las redes ponderadas, las aristas están asociadas al peso de la conexión w_{ij} ; $0 \leq w_{ij} \leq 1$ para todos i y j .

Métricas de costo

El *grado* k_i es la medida de red más fundamental y de la cuál últimamente el resto de las medidas se derivan. El grado de un nodo individual i es el número de conexiones o aristas que lo enlazan con el resto de nodos de la red $j \in N$ (Bullmore & Sporns, 2009; Rubinov & Sporns, 2010). Su variante ponderada es la *fuerza* k_i^w ,

$$k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij} \quad (2.1)$$

definida como la suma de todos los pesos de las aristas del nodo (Rubinov & Sporns, 2010).

Los grados de todos los nodos en la red conforman la *distribución de grado* (Rubinov & Sporns, 2010)

$$P(k^w) = \sum_{k' \geq k^w} p(k') \quad (2.2)$$

, donde $p(k')$ es la probabilidad de un nodo de tener grado k' . En redes aleatorias todas las conexiones son igualmente probables, resultando en una distribución Gaussiana y simétricamente centrada. Las redes complejas, como las representaciones de conectividad cerebral funcional, tienden a tener distribuciones no-Gaussianas, frecuentemente con una cola alargada hacia altos grados de conectividad (Bullmore & Sporns, 2009).

La media de grados de la red:

$$D = \frac{\sum_{i \in N} k_i^w}{n} \quad (2.3)$$

es comúnmente utilizada como una medida de *densidad* D , o del “costo” total de la red.

Métricas de segregación

La segregación funcional en el cerebro es la habilidad de ocurrir procesamiento especializado dentro de regiones densamente interconectadas (Tononi, Sporns & Edelman, 1994). Las medidas de segregación principalmente cuantifican la presencia de estos grupos, también denominados *clústers* o módulos, dentro de la red.

Las métricas más simples están basadas en el número de triángulos de la red:

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} a_{ij} a_{ih} a_{jh} \quad (2.4)$$

y su variante ponderada:

$$t_i^w = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} (w_{ij} w_{ih} w_{jh})^{\frac{1}{3}} \quad (2.5)$$

un mayor número implicando segregación. Localmente, la fracción de triángulos alrededor de un nodo es el *coeficiente de agrupamiento* C^w y es equivalente a la fracción de los vecinos del nodo que son vecinos también entre sí (Onnela, Saramäki, Kertész & Kaski, 2005; Watts & Strogatz, 1998):

$$C^w = \frac{i}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i^w}{k_i(k_i - 1)} \quad (2.6)$$

El *coeficiente medio de agrupamiento* de una red refleja entonces, en promedio, la prevalencia de conectividad en clúster alrededor de nodos individuales (Rubinov & Sporns, 2010).

La *eficiencia local* E_{loc}^w juega un rol similar al coeficiente de agrupamiento

$$E_{\text{loc}}^w = \frac{1}{2} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j, h \in N, j \neq i} (w_{ij} w_{ih} [d_{jh}^w(N_i)]^{-1})^{\frac{1}{3}}}{k_i(k_i - 1)} \quad (2.7)$$

donde $d_{jh}^w(n_i)$ es el largo del camino más corto entre j y h , conteniendo solo vecinos de i . Revela qué tanto el sistema es tolerante a fallas, es decir, que tan eficiente es la comunicación entre los vecinos cuando el nodo es removido (Latora & Marchiori, 2001).

Métricas de integración

La integración funcional en el cerebro es la habilidad de combinar rápidamente la información especializada de las distintas regiones distribuidas en el cerebro (Tononi y col., 1994). Las medidas de integración pretenden caracterizar este concepto estimando la facilidad de la comunicación entre los nodos; generalmente esta caracterización es a base del concepto de camino y distancia. Un camino, en teoría de grafos, es la secuencia de nodos y aristas que hay que transversar para pasar de un nodo i a otro j . En redes anatómicas, un camino representa potenciales rutas de flujo de información entre pares de regiones cerebrales. Los caminos en redes funcionales, en cambio, representan secuencias de asociaciones estadísticas, por lo que pueden no corresponder al flujo de información por medio de conexiones anatómicas. Lo que hace a la interpretación de estas medidas menos intuitiva (Rubinov & Sporns, 2010).

El largo de camino más corto, o *distancia* d_{ij} es la base para el cálculo de estas métricas. Mientras que un largo de camino binario es igual al número de aristas en el camino, un largo de camino ponderado d_{ij}^w es igual a la suma total de la distancia de las aristas. Las distancias de las aristas¹⁰ están inversamente relacionadas con el peso de las aristas, ya que un mayor peso de conexión típicamente representa asociaciones fuertes y mayor proximidad (Rubinov & Sporns, 2010). La media del tamaño de los caminos más cortos entre todos los pares de nodos de una red se denomina *largo de camino característico* L^w (Watts & Strogatz, 1998)

$$L^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^w}{n - 1} \quad (2.8)$$

y es la medida de integración funcional mayormente utilizada (Rubinov & Sporns, 2010).

La *eficiencia global* E^w (Latora & Marchiori, 2001) es la media de la inversa del largo

¹⁰La distancia de las conexiones, en este sentido, es adimensional; es decir, no representa una distancia espacial o métrica

más corto de camino

$$E^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^w)^{-1}}{n-1} \quad (2.9)$$

A diferencia del largo de camino característico, la eficiencia global puede ser computada en redes que cuyos grafos no están totalmente conectados, y es, según algunos autores, una medida superior de integración (Achard & Bullmore, 2007).

Escalar de pequeño mundo

En la conectividad cerebral existe al mismo tiempo una combinación de agrupamiento local entre regiones funcionalmente especializadas y una interacción global entre estas mismas, algo que Tononi y col. (1994) caracterizó como un sello distintivo de la complejidad cerebral. Un diseño de red donde se combine la presencia de módulos especializados (segregados) con un número robusto de aristas intermodulares (integradoras) es lo que se denomina red de pequeño mundo (Rubinov & Sporns, 2010).

Formalmente, una red de pequeño mundo es definida como aquella que es significativamente más *clusterizada* que una red aleatoria, pero con un similar largo de camino característico (Watts & Strogatz, 1998). Humphries y Gurney (2008) introdujeron una medida específica para calcular el apego al diseño de pequeño mundo de una red tomando como base las métricas de coeficiente de agrupamiento C^w y largo de camino característico L^w , y compararlas con redes aleatorias correspondientes. Una red G es de pequeño mundo si $L_g^w \leq L_{rand}^w$ y $C_g^w \gg C_{rand}^w$.

Teniendo

$$\lambda_g = \frac{L_g^w}{L_{rand}^w} \quad (2.10)$$

y

$$\gamma_g = \frac{C_g^w}{C_{rand}^w} \quad (2.11)$$

Podemos obtener la escalar de pequeño mundo σ

$$\sigma = \frac{\gamma_g}{\lambda_g} \quad (2.12)$$

Una red es de pequeño mundo si $\sigma \geq 1$.

Aunque esta medida puede ser útil para para caracterizar fácilmente una red, puede reportar topología de pequeño mundo falsamente en redes altamente segregadas pero pobremente integradas. Consecuentemente, esta métrica no es un sustituto de la evaluación individual de integración y segregación (Rubinov & Sporns, 2010).

2.5.2 Aplicación clínica

Muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos pueden ser descritos como síndromes de disconectividad; la emergencia de síntomas o deficiencia funcional de estos trastornos puede estar relacionada con la disrupción o integración anormal de regiones cerebrales espacialmente distribuidas que normalmente constituirían una red a gran escala. Una aplicación de la teoría de redes complejas, en este caso, sería el proveer nuevas medidas para cuantificar las diferencias entre grupos de pacientes y grupos de comparación apropiados (Bullmore & Sporns, 2009). Diversos estudios han demostrado que las comparaciones de topología entre poblaciones de sujetos son capaces de revelar anormalidades de conectividad en trastornos psiquiátricos y neurológicos (Bassett & Bullmore, 2009).

Los análisis de redes complejas poco a poco han venido siendo aplicados en el estudio de las adicciones. Se ha estudiado la topología de red en sujetos con dependencia al alcohol (Sjoerds y col., 2017), heroína (Liu y col., 2009), cocaína (Z. Wang y col., 2015; Yihe Zhang y col., 2018).

En los pacientes con dependencia al alcohol, Sjoerds y col. (2017) encontraron una disminución en la integración de red conforme aumentaba el consumo severo; de igual forma, a mayor tiempo de adicción disminuía la eficiencia, costo e integración. Los usuarios crónicos de heroína mostraron una escalar de pequeño mundo mucho más pequeña que sujetos control, al mismo tiempo que tenían una mayor conectividad en la corteza anterior del cíngulo, hipocampo, amígdala, ínsula, estriado y corteza prefrontal dorsolateral y orbital (Liu y col., 2009).

En un estudio de conectividad dinámica, Yihe Zhang y col. (2018) hallaron que los sujetos adictos a cocaína, comparados con controles pareados, mostraban diferencias en la topología de la red neuronal por defecto (DMN) que se correlacionaban con fallas en la inhibición de respuesta. Por su parte, Z. Wang y col. (2015) encontraron que los sujetos adictos a cocaína tenían redes de conectividad funcional de reposo hiperconectadas —implicando un costo mayor— pero menor eficiencia en la comunicación y una métrica de pequeño mundo reducida comparada con controles sanos pareados por edad y sexo.

Bibliografía

- Achard, S. & Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.* 3(2), 0174-0183.
- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L. & Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, 104(4), 653-660.
- Asensio, S., Romero, M. J., Palau, C., Sanchez, A., Senabre, I., Morales, J. L., . . . Romero, F. J. (2010). Altered neural response of the appetitive emotional system in cocaine addiction: An fMRI Study. *Addict. Biol.* 15(4), 504-516.
- Barr, M. S., Farzan, F., Wing, V. C., George, T. P., Fitzgerald, P. B. & Daskalakis, Z. J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *Int. Rev. Psychiatry*, 23(5), 454-466.
- Bassett, D. S. & Bullmore, E. T. (2009). Human brain networks in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.* 22(4), 340-347.
- Bellamoli, E., Manganotti, P., Schwartz, R. P., Rimondo, C., Gomma, M. & Serpelloni, G. (2014). RTMS in the treatment of drug addiction: An update about human studies. *Behav. Neurol.* 2014(December 2012).
- Biswal, B. B., Mennes, M., Zuo, X.-N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S. M., . . . Milham, M. P. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107(10), 4734-4739. arXiv: arXiv:1408.1149
- Bolloni, C., Badas, P., Corona, G. & Diana, M. (2018). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of cocaine addiction: evidence to date. *Subst. Abuse Rehabil. Volume 9*, 11-21.
- Bolloni, C., Panella, R., Pedetti, M., Frascella, A. G., Gambelungho, C., Piccoli, T., . . . Diana, M. (2016). Bilateral transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cocaine intake: A pilot study. *Front. Psychiatry*, 7(AUG), 1-6.

- Bullmore, E. & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10(4), 312-312. arXiv: arXiv:1011.1669v3
- Camprodon, J. A., Martínez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M. C. & Pascual-Leone, A. (2007). One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 86(1), 91-94.
- Cho, S. S. & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, 4(8).
- Connolly, C. G., Foxe, J. J., Nierenberg, J., Shpaner, M. & Garavan, H. (2012). The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 121(1-2), 45-53. arXiv: NIHMS150003
- Ekhtiari, H., Tavakoli, H., Addolorato, G., Baeken, C., Bonci, A., Campanella, S., . . . Hanlon, C. A. (2019). Transcranial Electrical and Magnetic Stimulation (tES and TMS) for Addiction Medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 7634(June).
- Fox, M. D. & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8(9), 700-711. arXiv: arXiv:1011.1669v3
- Gaval-Cruz, M. & Weinshenker, D. (2009). Mechanisms of Disulfiram-induced Cocaine Abstinence: Antabuse and Cocaine Relapse. *Mol. Interv.* 9(4), 175-187.
- Goldstein, R. Z., Tomasi, D., Alia-Klein, N., Cottone, L. A., Zhang, L., Telang, F. & Volkow, N. D. (2007). Subjective sensitivity to monetary gradients is associated with fronto-limbic activation to reward in cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend.* 87(2-3), 233-240. arXiv: NIHMS150003
- Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. (2012). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 12(11), 652-669. arXiv: arXiv:1507.02142v2
- Gu, H., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Geng, X., Zhan, W., Stein, E. A. & Yang, Y. (2010). Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *Neuroimage*, 53(2), 593-601.
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Austelle, C. W., Devries, W., Mithoefer, O., Badran, B. W. & George, M. S. (2015). What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Res.* 1628, 199-209.

- Hester, R. & Garavan, H. (2004). Executive Dysfunction in Cocaine Addiction: Evidence for Discordant Frontal, Cingulate, and Cerebellar Activity. *J. Neurosci.* 24(49), 11017-11022.
- Horvath, J. C., Perez, J. M., Forrow, L., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J. Med. Ethics*, 37(3), 137-143.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A. & Yang, Y. (2015). Impaired Functional Connectivity Within and Between Frontostriatal Circuits and Its Association With Compulsive Drug Use and Trait Impulsivity in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 584.
- Humphries, M. D. & Gurney, K. (2008). Network 'small-world-ness': A quantitative method for determining canonical network equivalence. *PLoS One*, 3(4).
- Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J. & Yalachkov, Y. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 38(1), 1-16. arXiv: NIHMS150003
- Kaufman, J. N., Ross, T. J., Stein, E. a. & Garavan, H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci.* 23(21), 7839-43.
- Kearney-Ramos, T. E., Dowdle, L. T., Lench, D. H., Mithoefer, O. J., Devries, W. H., George, M. S., ... Hanlon, C. A. (2018). Transdiagnostic Effects of Ventromedial Prefrontal Cortex Transcranial Magnetic Stimulation on Cue Reactivity. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, 3(7), 599-609.
- Kelly, C., Zuo, X.-N., Gotimer, K., Cox, C. L., Lynch, L., Brock, D., ... Milham, M. P. (2011). Reduced Interhemispheric Resting State Functional Connectivity in Cocaine Addiction. *Biol. Psychiatry*, 69(7), 684-692.
- Koob, G. F. & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. arXiv: NIHMS150003
- Latora, V. & Marchiori, M. (2001). Efficient Behavior of Small-World Networks. *Phys. Rev. Lett.* 87(19), 198701. arXiv: 0101396 [cond-mat]
- Liu, J., Liang, J., Qin, W., Tian, J., Yuan, K., Bai, L., ... Gold, M. S. (2009). Dysfunctional connectivity patterns in chronic heroin users: An fMRI study. *Neurosci. Lett.* 460(1), 72-77.
- Ma, N., Liu, Y., Li, N., Wang, C. X., Zhang, H., Jiang, X. F., ... Zhang, D. R. (2010). Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *Neuroimage*, 49(1), 738-744.
- McLellan, A. T., Luborsky, L., Woody, G. E. & O'Brien, C. P. (1980). An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index.

- NIDA. (2018). Drugs, Brains, and Behavior: The Science of Addiction. *Drugs, Brains, Behav. Sci. Addict. Natl. Inst. Drug Abus. website*.
- Noohi, S. & Amirsalari, S. (2016). History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy. *Iran. J. Child Neurol.* 10(1), 1-8.
- Ogawa, S., Menon, R., Tank, D., Kim, S., Merkle, H., Ellermann, J. & Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent. *Biophys.* 64(3), 803-12.
- Onnela, J. P., Saramäki, J., Kertész, J. & Kaski, K. (2005). Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* 71(6), 1-4.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M. & Hallet, M. (1994). Responses To Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex. *Brain*, 117(4), 847-858.
- Politi, E., Fauci, E., Santoro, A. & Smeraldi, E. (2008). Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. *Am. J. Addict.* 17(4), 345-6.
- Rachid, F. (2018). Neurostimulation techniques in the treatment of cocaine dependence: A review of the literature. *Addict. Behav.* 76(April 2017), 145-155.
- Rapinesi, C., Del Casale, A., Di Pietro, S., Ferri, V. R., Piacentino, D., Sani, G., ... Girardi, P. (2016). Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neurosci. Lett.* 629, 43-47.
- Ray, S., Di, X. & Biswal, B. B. (2016). Effective connectivity within the mesocorticolimbic dystem during resting-state in cocaine users. *Front. Hum. Neurosci.* 10(November), 563.
- Ray, S., Gohel, S., Biswal, B. B., Aya, A., Srinagesh, A., Hanson, C. & Hanson, S. J. (2017). Modeling Causal Relationships among Brain Areas in the Mesocorticolimbic System during Resting-State in Cocaine Users Utilizing a Graph Theoretic Approach. *J. Alcohol. Drug Depend.* 05(04), 1-23. arXiv: 15334406
- Rubinov, M. & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069.
- Sinha, R., Garcia, M., Paliwal, P., Kreek, M. J. & Rounsaville, B. J. (2006). Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63(3), 324-331.
- Sjoerds, Z., Stufflebeam, S. M., Veltman, D. J., Van den Brink, W., Penninx, B. W. & Douw, L. (2017). Loss of brain graph network efficiency in alcohol dependence. *Addict. Biol.* 22(2), 523-534.

- Solomon, R. L. & Corbit, J. D. (1978). An opponent-process theory of motivation. *Am. Econ. Rev.* 68(6), 12-24.
- Strafella, A., Paus, T., Barrett, J. & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.* 21(RC157), 1-4.
- Suckling, J. & Nestor, L. J. (2017). The neurobiology of addiction: the perspective from magnetic resonance imaging present and future. *Addiction*, 112(2), 360-369.
- Terraneo, A., Leggio, L., Saladini, M., Ermani, M., Bonci, A. & Gallimberti, L. (2016). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26(1), 37-44.
- Tianye, Z., Yongcong, S., Gang, C., Enmao, Y., Lin, M., Lubin, W., ... Zheng, Y. (2015). Nature of Functional Links in Valuation Networks Differentiates Impulsive Behaviors between Abstinent Heroin-Dependent Subjects and Nondrug-Using Subjects. *Neuroimage*, 115, 76-84.
- Tononi, G., Sporns, O. & Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91(11), 5033-7.
- Verdejo-Garcia, A., Contreras-Rodríguez, O., Fonseca, F., Cuenca, A., Soriano-Mas, C., Rodríguez, J., ... De La Torre, R. (2014). Functional alteration in frontolimbic systems relevant to moral judgment in cocaine-dependent subjects. *Addict. Biol.* 19(2), 272-281.
- Volkow, N. D. (2007). Research Report Series. Cocaine: Abuse and Addiction. *Natl. Inst. Drug Abus.* 1-8.
- Volkow, N. D. & Fowler, J. S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex*, 10(3), 318-25.
- Volkow, N. D., Koob, G. F. & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N. Engl. J. Med.* 374(4), 363-371.
- Volkow, N. D., Tomasi, D., Wang, G.-J., Logan, J., Alexoff, D. L., Jayne, M., ... Du, C. (2014). Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Mol. Psychiatry*, 19(9), 1037-1043. arXiv: 15334406
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Hitzemann, R., ... Papas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A.-R., ... Wong, C. (2006). Cocaine Cues and Dopamine in Dorsal Striatum: Mechanism of Craving in Cocaine Addiction. *J. Neurosci.* 26(24), 6583-6588.

- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A. R., . . . Wong, C. (2008). Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *Neuroimage*, *39*(3), 1266-1273.
- Wang, J. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front. Syst. Neurosci.* *4* (June), 1-14.
- Wang, Z., Suh, J., Li, Z., Li, Y., Franklin, T., O'Brien, C. & Childress, A. R. (2015). A hyper-connected but less efficient small-world network in the substance-dependent brain. *Drug Alcohol Depend.* *152*(1), 102-108. arXiv: 15334406
- Watts, D. J. & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, *393*(6684), 440-442.
- Wilcox, C. E., Teshiba, T. M., Merideth, F., Ling, J. & Mayer, A. R. (2011). Enhanced cue reactivity and fronto-striatal functional connectivity in cocaine use disorders. *Drug Alcohol Depend.* *115*(1-2), 137-144.
- Wolf, M. E. & Ferrario, C. R. (2010). AMPA receptor plasticity in the nucleus accumbens after repeated exposure to cocaine. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *35*(2), 185-211.
- Zhang, R., Jiang, G., Tian, J., Qiu, Y., Wen, X., Zalesky, A., . . . Huang, R. (2016). Abnormal white matter structural networks characterize heroin-dependent individuals: A network analysis. *Addict. Biol.* *21*(3), 667-678.
- Zhang, Y. [Yihe], Zhang, S., Ide, J. S., Hu, S., Zhornitsky, S., Wang, W., . . . Li, C. s. R. (2018). Dynamic network dysfunction in cocaine dependence: Graph theoretical metrics and stop signal reaction time. *NeuroImage Clin.* *18*(5), 793-801.
- Zhang, Y. [Yong], Schlussman, S. D., Rabkin, J., Butelman, E. R., Ho, A. & Kreek, M. J. (2013). Chronic escalating cocaine exposure, abstinence/withdrawal, and chronic re-exposure: Effects on striatal dopamine and opioid systems in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology*, *67*, 259-266.