



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
INB, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
SARAEAL ALCÁUTER SOLÓRZANO
INB, UNAM

ISRAEL VACA PALOMARES
FP, UNAM

QUERÉTARO, MÉXICO, 2019

*A todas las poblaciones marginalizadas
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

Aún hay poca e inadecuada investigación sobre la efectividad de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) como tratamiento para la dependencia a cocaína. En este estudio clínico longitudinal, mono-céntrico, doble-ciego exploramos las diferencias en topología entre pacientes con adicción a cocaína y controles sanos y usamos estos datos para evaluar los cambios clínicos y de topología después de un tratamiento de EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral. La topología global y escalas clínicas fueron medidas en 40 participantes antes y después de recibir dos sesiones diarias de EMTr real o sham por dos semanas; así como después de recibir sesiones semanales de mantenimiento por tres ($n = 16$) y seis meses ($n = 11$). Nuestro análisis preliminar mostró diferencias significativas en el costo, eficiencia y calidad de mundo pequeño entre las redes de nuestros pacientes y sujetos controles. Modelos de efectos mixtos mostraron una interacción significativa entre el grupo de estimulación y la fase de tratamiento tanto para el *craving* como impulsividad. Hubo también cambios significativos en el costo y la métrica de mundo pequeño de las redes atribuibles al tratamiento de EMTr. Todos estos cambios se mantuvieron después de los tres meses de mantenimiento y no fue hasta los seis meses de mantenimiento que empezaron a mostrar un decaimiento. Estos resultados proveen evidencia de la eficacia de la EMTr como una alternativa de tratamiento en la adicción así como la posibilidad de utilizar metodología de ciencia de redes para la exploración de la naturaleza, evolución y tratamiento de la adicción.

Abstract

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

There is still few and inadequate research being done on the effectivity of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for cocaine addiction and even fewer using graph theory analysis methods in the study of addiction. In this longitudinal, monocentric, double-blind placebo controlled clinical trial, we explored the topology differences between cocaine-dependent participants and healthy controls and used that data to assess the clinical and topological changes after a rTMS treatment over the left dorsolateral prefrontal cortex. The global topology and clinical metrics were measured in 40 cocaine-dependent, treatment seeking participants before and after receiving two daily sessions of either real or sham rTMS for two weeks. We also explored these same measures after receiving weekly maintenance sessions for three ($n = 16$) and six months ($n = 11$). Our preliminary analysis showed significant difference in the cost, efficiency and small-worldness of the networks between our sample of cocaine-dependent participants and healthy controls. Mixed effects models showed a significant interaction of stimulation group and stage of treatment for both craving and impulsivity. There were significant changes in the cost of the networks and the small-worldness attributable to the rTMS treatment. All of these changes were maintained after the three months of maintenance sessions and showed slight decay by the sixth month. These results provide evidence for the efficacy of rTMS as a promising alternative treatment for addiction as well as the appropriateness of graph theory analyses methods for the exploration of the nature, evolution and treatment of addiction.

Índice

Resumen Español	i
Resumen Inglés	ii
1 Introducción	1
2 Antecedentes	3
2.1 Neurobiología de la adicción	3
2.1.1 Intoxicación	3
2.1.2 Abstinencia	4
2.1.3 Preocupación y anticipación	5
2.2 Tratamiento para la adicción a cocaína	6
2.2.1 Tratamiento farmacológico	7
2.2.2 Tratamiento comportamental	7
2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva	8
2.3.1 EMTr como tratamiento para la adicción	9
2.4 Imagenología por resonancia magnética	11
2.4.1 Resonancia magnética funcional	11
2.4.2 Resonancia magnética funcional en adicción	12
2.4.3 Resonancia magnética funcional en reposo en adicción	14
2.5 Análisis de redes complejas	15
2.5.1 Métricas de topología de red	16

2.5.2	Aplicación clínica	20
3	Planteamiento del problema	22
3.1	Justificación	22
3.2	Pregunta de investigación	23
3.3	Objetivos	23
3.3.1	General	23
3.3.2	Específicos	24
3.4	Hipótesis	24
3.4.1	Clínicas	24
3.4.2	Topológicas	25
4	Sujetos, material y métodos	26
4.1	Muestra	26
4.1.1	Grupo control	26
4.2	Criterios de selección	27
4.2.1	Criterios de inclusión	28
4.2.2	Criterios de exclusión	28
4.2.3	Criterios de eliminación	29
4.3	Fases del proyecto	29
4.4	Instrumentos	31
4.4.1	Medidas de <i>craving</i> y recaída	31
4.4.2	Medida de impulsividad	31
4.5	Estimulación magnética transcraneal repetitiva	32
4.5.1	Localización de la corteza prefrontal dorsolateral	32
4.5.2	Estimulación real	32
4.5.3	Estimulación sham	32
4.6	Imagen por resonancia magnética	33

4.6.1	Adquisición	33
4.6.2	Manejo de datos	33
4.6.3	Preprocesamiento de datos	33
4.6.4	Construcción de redes	35
4.6.5	Medidas topológicas	35
4.6.6	Redes aleatorias	36
4.7	Análisis de datos	36
4.7.1	Análisis 1: Exploración transversal de controles	36
4.7.2	Análisis 2: Fase cerrada	36
4.7.3	Análisis 3: Fase abierta (3 meses)	37
4.7.4	Análisis 4: Fase abierta (6 meses)	37
5	Resultados	38
5.1	Exploración con sujetos controles	38
5.1.1	Demográficos	38
5.1.2	Topología de red	38
5.2	Fase cerrada (Doble-ciego)	41
5.2.1	Clínica	41
5.2.2	Topología de redes	44
5.3	Fase abierta (3 meses)	49
5.3.1	Clínica	49
5.3.2	Topología de redes	51
5.4	Fase abierta (6 meses)	56
5.4.1	Clínica	56
5.4.2	Topología de redes	59
6	Conclusiones	64
6.1	Exploración con controles	64

6.2	Fase cerrada	65
6.2.1	Mejoría clínica	65
6.2.2	Topología de redes	66
6.3	Fase abierta (mantenimiento)	67
6.4	Alcances y limitaciones	68
Bibliografía		71

1 | Introducción

El abuso de drogas ilícitas es un problema social y de salud importante en el país y el mundo. El consumo de sustancias produce alteraciones plásticas en el cerebro que pueden desencadenar consecuencias graves para la salud y funcionalidad social de los consumidores.

El tratamiento para la dependencia a las sustancias es insuficiente e ineficiente. Con un enfoque centrado en listas de síntomas y patrones de consumo, contados tratamientos farmacológicos aprobados por la FDA¹ y una tasa de recaída cercana al 50 %, la búsqueda de nuevos y mejores enfoques de tratamiento es imperativa.

Es necesario aprovechar el avance en el entendimiento de los mecanismos neurobiológicos de la adicción para el establecimiento de biomarcadores de la adicción y desarrollo de estrategias más eficientes de tratamiento.

Uno de estos nuevos enfoques es la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). Se ha visto que esta, por medio de pulsos electromagnéticos que estimulan el funcionamiento de la corteza prefrontal, permite un mejor manejo del *craving*², la impulsividad y la sintomatología afectiva de la adicción.

No obstante, son limitados aún los estudios que comprueban su eficacia clínica como tratamiento, ya que son realizados con base en diseños exploratorios, carecen de un grupo control o exploración neurobiológica, o bien, sus muestras son muy pequeñas.

Proponemos con el presente proyecto un estudio de diseño mixto en donde se amplíen los conocimientos actuales sobre las bases neurobiológicas de la adicción al mismo tiempo que se compruebe la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva como un tratamiento para la dependencia a la cocaína.

Primero, debido a la escasa investigación sobre la topología de redes funcionales en pacientes con adicción a cocaína, tomamos datos independientes de controles sanos de un estudio

¹Ninguno para la dependencia a cocaína.

²Sensación de deseo intenso hacia el consumo de la sustancia.

anterior para explorar las diferencias existentes entre la topología de redes de nuestros pacientes adictos a cocaína antes de iniciar cualquier tratamiento y sujetos sin adicción.

En este primer análisis observamos diferencias en la topología global del cerebro de las personas con dependencia a cocaína, encontrando una hiperconexión con menores índices de cualidad de mundo pequeño que aquellas redes de los sujetos controles.

Nuestro análisis principal consistió en un diseño longitudinal monocéntrico a doble ciego, donde evaluamos los efectos clínicos del tratamiento de estimulación magnética transcraneal repetitiva a 5 Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral. En este análisis encontramos un efecto significativo de mejoría clínica a dos semanas tanto de la sensación subjetiva de *craving* expresada por medio de una escala visual análoga como de la medida de impulsividad explorada por la escala de impulsividad de Barratt. Notamos diferentes patrones de mejoría relativos al estado basal de los participantes y, aunque esta mejoría clínica se mantuvo a los tres meses de mantenimiento, en la medición posterior a los seis meses de mantenimiento comenzamos a notar una atenuación e incluso empeoramiento de los efectos clínicos principalmente en aquellos sujetos que comenzaron con una sintomatología disminuida.

De igual forma, utilizando las mismas técnicas de neuroimagen funcional y ciencia de redes, exploramos la topología de redes funcionales en las diferentes etapas del estudio para observar los efectos del tratamiento sobre los neurocircuitos cerebrales y asociar la mejoría clínica con los cambios neurobiológicos. Aunque no encontramos una relación estadísticamente significativa entre estos cambios con las escalas clínicas, notamos un efecto paralelo a la mejoría clínica donde la hiperconectividad disminuye a causa del tratamiento de estimulación magnética del mismo modo que la cualidad de mundo pequeño aumentaba. Estos efectos se mantuvieron en las mediciones posteriores a las sesiones de mantenimiento.

Nuestros resultados aportan evidencia de la efectividad del tratamiento de estimulación magnética transcraneal sobre la sensación de *craving* y la impulsividad en pacientes adictos, así como demostrar que los análisis globales cerebrales y aquellos basados en técnicas de teoría de grafos pueden ser adecuados para la exploración de la naturaleza, evolución y tratamiento de la adicción.

2 | Antecedentes

2.1 Neurobiología de la adicción

Hasta hace algunos años 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 saliencia dañada (Goldstein & Volkow, 2012), compuesto por conductas impulsivas y compulsivas (Koob & Volkow, 2010) y caracterizado 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 reciente 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 favorecida por la sustancia — y los estímulos ambientales condicionados al consumo de esta (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 menores de los niveles de dopamina en la presencia de adicción en comparación con el consumo no dependiente (Volkow y col., 2014; Volkow y col., 1997; Yong Zhang y col., 2013). Esta reducida liberación de dopamina deja al sistema de recompensa del cerebro mucho menos sensible a 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 diaria³ (Volkow y col., 2016).

Ante una exposición repetida a los efectos liberadores de dopamina de las sustancias ocurren 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, además

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

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

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. Este modelo se puede observar 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 la aflicción de forma temporal, 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, la atribución de saliencia y el monitoreo del error (Goldstein & Volkow, 2012; Volkow y col., 2016). En sujetos con adicción, 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.

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

alguna vez a tratamiento (Rojas, Real, García-Silberman & Medina-Mora, 2011).

Y aun aquellos que sí buscan tratamiento, debido a la naturaleza crónica de la adicción, es muy probable que vuelvan a consumir (NIDA., 2018). Estudios de seguimiento a 1 año postratamiento⁵ han encontrado que solo el 40-60 % de los pacientes que pasan por una rehabilitación se mantienen en abstinencia (McLellan, Lewis, O'Brien & Kleber, 2000).

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 un tratamiento farmacológico aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*; administración de alimentos y medicamentos, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos para la dependencia a la cocaína. Los medicamentos utilizados son los mismos que aquellos usados para tratar la epilepsia o los espasmos musculares; 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, promotor del estado de alerta inhibiendo la re-captura 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 para la adicción al alcohol por medio de la inducción de una reacción adversa a su consumo, el disulfiram también ha sido prescrito para desalentar el uso de la cocaína. Aún se desconoce su funcionamiento específico en el tratamiento de la dependencia a la cocaína, 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, se lleva a cabo un abordaje comportamental por medio de psicoterapia y consejería. Entre los modelos más utilizados (Volkow y col., 2008) dentro de estas áreas están: la psicoterapia cognitivo-conductual, donde el paciente aprende a identificar

⁵Datos de tratamientos en EEUU.

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, en el cual, por medio de recompensas tangibles se refuerzan los comportamientos deseados como el dejar de consumir la sustancia; intervención motivacional, 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.

2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva

A pesar de ser desarrollada como una herramienta diagnóstica para trastornos motores, 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 & Amirsalari, 2016). La EMT puede ser aplicada por medio de pulsos individuales, pulsos pareados, por medio de repetidos trenes de estimulación, continuos o a una frecuencia específica (repetitiva o EMTr) o bajo un patrón de intervalos inter-tren 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) la 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 neuromoduladores de ambas técnicas es la potencialización a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD). Un rápido incremento postsináptico 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 para la adicción

Las investigaciones recientes apoyan el uso de la EMTr de reducir el *craving* de tabaco, alcohol y cocaína en pacientes con adicción (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 con adicción, quienes tienen mayor probabilidad a ser impulsivos y tener comportamientos asociados 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 factible para alterar los circuitos involucrados en el *craving*, 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 recaída (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* de cocaína. Encontraron un efecto transitorio en el *craving* de 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 ocho sesiones de EMTr a 15 Hz (sesiones diarias por cinco días y una sesión semanal de mantenimiento por tres 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 y encontraron un efecto general de la ETBc atenuando el *craving* después de la sesión real en comparación con la placebo, en usuarios de cocaína.

Otro enfoque de tratamiento utilizado en la EMTr es el empleo de la bobina H1 que

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.

permite la estimulación bilateral de regiones más profundas. Bolloni y col. (2016) observaron una disminución significativa en el consumo de cocaína en sujetos con adicción a cocaína a los tres y seis 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) observaron 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 se mantuvieron por debajo de los niveles basales.

2.4 Imagenología por resonancia magnética

Aunque la imagenología radioisotópica (PET) ha sido muy significativa en el descubrimiento y mapeo del rol de la dopamina en la adicción, la imagenología por resonancia magnética (MRI) 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 MRI 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 (fMRI) 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 desoxigenada. Partiendo de que la actividad neuronal requiere oxígeno, la señal BOLD está relacionada de forma indirecta con el procesamiento funcional local. Los experimentos de fMRI, entonces, con frecuencia inducen procesos cognitivos específicos con los estímulos apropiados con la intención de observar las regiones y circuitos involucrados.

Mucho de lo que 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

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

(*task-based fMRI*, o fMRI 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 fMRI en reposo) ha emergido 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 cinco minutos) puede ser usado para estudiar una multitud de circuitos funcionales (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 fMRI por medio de tareas, las cuales 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 y consecuentemente la inducción de *craving* como consecuencia de un condicionamiento Pavloviano.

Al revisar la literatura, Suckling y Nestor (2017) encontraron que en los sujetos con adicción 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 con adicción a la nicotina, alcohol y cocaína.

El control inhibitorio es la supresión de acciones prepotentes y la resistencia a interferencia de estímulos externos para emplear comportamientos dirigidos a metas. En individuos con adicción a cocaína se observó una actividad incrementada en las cortezas del cíngulo 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 con adicción 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 con dependencia 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 con adicción tenían una mayor activación asociada con el control inhibitorio y el monitoreo de desempeño. Pero más importante, los dos grupos de sujetos con dependencia 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 con adicción y controles encontró que había una diferencia inter-grupal 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

⁹Es posible que la hiperactividad de la corteza prefrontal dorsolateral esté compensando la hipoactividad de la corteza del cíngulo anterior.

dorsomedial ante estímulos 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

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

En pacientes con adicción a la cocaína 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 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 del cíngulo.

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 (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 constituyen una formidable y complicada red estructural. A partir de los años 1990s, 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 la cuantificación de 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).

Los 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

metodología de redes complejas 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 MRI. 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 fMRI, o anatómicas, como la probabilidad de la presencia de tractos de sustancia blanca calculada por medio de MRI de difusión.
3. Aplicar un umbral. Aristas débiles o no significativas pueden representar conexiones espurias. 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 fMRI, anti-correlaciones de la señal BOLD) 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 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 todas las aristas (i, 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 *clusters* 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:

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

con 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 cerebral 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 con base en el concepto de camino y distancia. Un camino, en teoría de grafos, es la secuencia de nodos y aristas que hay que atravesar 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. Esto puede hacer la interpretación de estas medidas menos intuitiva (Rubinov & Sporns, 2010).

La longitud de camino más corta, o *distancia* d_{ij} es la base para el cálculo de estas métricas. Mientras que una longitud de camino binaria es igual al número de aristas en el camino, una longitud de camino ponderada 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 *longitud de camino característica* 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 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 de la longitud de camino característica, la eficiencia global puede ser computada en redes no totalmente conectadas, y es, según algunos autores, una medida superior de integración (Achard & Bullmore, 2007).

Escalar de mundo pequeño

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) caracterizaron como un sello distintivo de la complejidad cerebral. Un diseño de red donde se combina la presencia de módulos especializados (segregados) con un número robusto de aristas intermodulares (integradoras) es lo que se denomina red de mundo pequeño (Rubinov & Sporns, 2010).

Formalmente, una red de mundo pequeño es definida como aquella que es significativamente más *clusterizada* que una red aleatoria, pero con una similar longitud de camino característica (Watts & Strogatz, 1998). Humphries y Gurney (2008) introdujeron una medida específica para calcular el apego al diseño de mundo pequeño de una red tomando como base las métricas de coeficiente de agrupamiento C^w y longitud de camino característica L^w , y compararlas con redes aleatorias correspondientes.

Una red G es de mundo pequeño si $L_g^w \approx L_{rand}^w$ y $C_g^w \gg C_{rand}^w$.

Teniendo

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

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

y

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

podemos obtener el escalar de mundo pequeño σ

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

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

Aunque esta medida puede ser útil para para caracterizar fácilmente una red, puede reportarse topología de mundo pequeño en redes con alta segregación pero pobre integración. Como consecuencia, 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 conectividad; 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 constituyen 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 anomalías 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), y 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 un escalar de mundo pequeño mucho más pequeño 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 con adicción a cocaína, comparados con controles pareados, mostraban diferencias en la topología de la red neuronal basal (DMN) que se correlacionaban con fallas en la inhibición de respuesta. Por su parte, Z. Wang y col. (2015) encontraron que los sujetos con dependencia a sustancias (cocaína siendo la droga principal) tenían redes de conectividad funcional de reposo hiperconectadas —implicando un costo mayor— pero menor eficiencia en la comunicación y una métrica de mundo pequeño reducida comparada con controles sanos pareados por edad y sexo.

3 | Planteamiento del problema

3.1 Justificación

La adicción a sustancias es un importante problema social y de salud en México y en el mundo. En México se ha reportado un aumento significativo en el consumo de drogas ilícitas en los últimos años, aumentando del 7.2 % en el 2011 al 9.9 % de la población total en el 2016. La dependencia a drogas¹ fue reportada por un 0.6 % de la población —1.1 % de hombres y 0.2 % de mujeres en el 2016. De estas drogas ilícitas, la cocaína ocupa el segundo mayor lugar en su consumo, después de la mariguana (Villatoro-Velázquez y col., 2017).

Aunque la mariguana sea la droga de mayor consumo, el presente proyecto se enfoca en la dependencia a la cocaína debido a su mayor efecto adictivo² e impacto sobre la salud y funcionalidad social de sus usuarios, tanto a corto como largo plazo.

El tratamiento actual para la adicción, específicamente para la dependencia a cocaína, es insuficiente. El campo de la psiquiatría principalmente se apoya de listas de síntomas y marcadores de consumo. Hasta el momento no hay biomarcadores clínicos útiles para la adicción a sustancias. Un pobre entendimiento de los efectos de la adicción en el cerebro humano y de los efectos complejos de las drogas en los distintos mecanismos neurobiológicos y circuitos neuronales son las razones principales de la falla de desarrollar tratamientos efectivos, ya que el tratamiento habitual presenta una tasa de recaída cercana al 50 % (McLellan y col., 2000).

Una nueva propuesta de tratamiento que pretende aprovechar las investigaciones recientes en los neurocircuitos de la adicción es el de la EMTr. Con base en la involucración de la mediación frontal sobre la respuesta al *craving* esta zona puede funcionar como un objetivo terapéutico. Intervenciones como la EMTr que refuerzan a un debilitado pero aún funcional circuito fronto-accumbal pueden incrementar la habilidad de usuarios a cocaína para bloquear o reducir la respuesta al *craving* (Volkow y col., 2010).

¹Reportada en el último año.

²Esto se observa en un mayor y más intenso *craving*.

Varios investigadores han buscado la eficacia de este tratamiento con resultados prometedores en la reducción clínica del *craving* (Rachid, 2018). No obstante, los estudios son aún insuficientes; muy pocos de los estudios clínicos cuentan con un grupo control de comparación y estos son diseños ciegos sencillos (Hanlon y col., 2015; Kearney-Ramos y col., 2018; Kearney-Ramos y col., 2019; Terraneo y col., 2016). El único estudio doble-ciego contaba con una muestra de solo 10 sujetos (Bolloni y col., 2016). Y, aunque se ha demostrado que las medidas de neuroimagen son más sensibles para detectar diferencias de grupo en valencia o agitación ante estímulos (Goldstein & Volkow, 2012) y capaces de predecir la recaída y respuesta a tratamiento (Suckling & Nestor, 2017), solamente tres de los estudios clínicos de EMTr exploraban medidas cerebrales con neuroimagen (Hanlon y col., 2015; Kearney-Ramos y col., 2018; Kearney-Ramos y col., 2019).

Steele, Ding y Ross (2018) argumentan que para diagnosticar y tratar efectivamente a los pacientes adictos a sustancias, en vez de enfocarse en una región cerebral o neurotransmisor específico, como se ha venido realizando los últimos años, un mejor entendimiento de los efectos de la condición sobre la organización topológica y las redes de conectividad cerebral puede tener una mucho mayor importancia estratégica.

Es por eso que en el presente proyecto, se pretende evaluar la efectividad del tratamiento con EMTr en adicción a la cocaína, siguiendo los lineamientos de Ekhtiari y col. (2019), en un estudio doble-ciego a largo plazo (dos semanas de tratamiento agudo; tres y seis meses de mantenimiento) y explorar los efectos en mejoría clínica y sobre la topología de las redes de conectividad cerebral.

3.2 Pregunta de investigación

¿Existen cambios en la topología de redes de conectividad funcional en pacientes con adicción a la cocaína después de un tratamiento de estimulación magnética transcraneal repetitiva a corto y largo plazo?

3.3 Objetivos

3.3.1 General

General. Evaluar los cambios en conectividad cerebral funcional utilizando métodos de teoría de grafos y su posible relación con la mejoría clínica después de un tra-

tamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva en pacientes con adicción a cocaína (dos semanas) y sesiones de mantenimiento a largo plazo (tres y seis meses) y su relación con la topología de redes en sujetos control.

3.3.2 Específicos

Específico 1. Comparar la topología de redes entre los pacientes diagnosticados con adicción a la cocaína y un grupo control.

Específico 2. Definir una posible mejoría clínica después de dos sesiones de tratamiento de EMTr

Específico 3. Observar si la mejoría persiste con sesiones de mantenimiento semanales de EMTr (tres y seis meses).

Específico 4. Observar si existen cambios en la topología de redes después del tratamiento y sesiones de mantenimiento de EMTr.

Específico 5. Buscar si existe una relación entre los cambios sintomáticos y de topología después del tratamiento y mantenimiento de EMTr.

3.4 Hipótesis

3.4.1 Clínicas

Hipótesis 1. Habrá una mayor disminución en el *craving* a las dos semanas, tres y seis meses en comparación con la medición basal en los sujetos que llevaron un tratamiento real de EMTr que en los del grupo *sham*.

Hipótesis 2. Habrá una mayor disminución en la medida de impulsividad a las dos semanas, tres y seis meses en comparación con la medición basal en los sujetos que llevaron un tratamiento real de EMTr que en los del grupo *sham*.

3.4.2 Topológicas

Basales

- Hipótesis 3. Los pacientes con adicción presentarán mayor hiperconectividad (*fuerza y densidad*) en sus redes de conectividad que los controles.
- Hipótesis 4. Las redes de conectividad en pacientes adictos presentarán menores índices de eficiencia (*escalar de mundo pequeño y eficiencia local y global*) que las de los controles.

Relacionadas con EMTr

- Hipótesis 5. La conectividad de la red (*fuerza y densidad*) disminuirá con el tratamiento real de EMTr en comparación con *sham*.
- Hipótesis 6. La eficiencia de la red (*eficiencia local, global y mundo pequeño*) aumentará con el tratamiento real de EMTr en comparación del *sham*.

Relacionadas con mejoría clínica

- Hipótesis 7. La disminución en conectividad de red estará asociada a una disminución en *craving*.
- Hipótesis 8. El aumento en eficiencia de la red estará asociado a una disminución en *craving*.
- Hipótesis 9. La disminución en conectividad de red estará asociada a una disminución en impulsividad.
- Hipótesis 10. El aumento en eficiencia de la red estará asociado a una disminución en impulsividad.

4 | Sujetos, material y métodos

Este fue un estudio monocéntrico doble-ciego controlado por placebo y de grupos paralelos y fue llevado a cabo en su totalidad en la Subdirección de Investigaciones Clínicas del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) en la Ciudad de México.

La investigación forma parte de un proyecto mayor financiado por CONACYT: “Cambios en la estructura y conectividad funcional cerebrales relacionados a la mejoría clínica en pacientes con adicción a la cocaína después de un tratamiento con estimulación magnética transcraneal”, clave S0008-2015-2-260971, bajo la dirección del doctor Eduardo Garza Villarreal y aprobado por el Comité de Ética del INPRFM (CEI/C/070/2016).

4.1 Muestra

Para el presente proyecto, tanto pacientes de la clínica de adicciones del INPRFM como externos que cumplieran con el diagnóstico de dependencia de cocaína (F14.2x) del DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013) fueron reclutados para participar en el ensayo clínico.

Cuarenta y seis sujetos fueron asignados aleatoriamente a los distintos grupos de estimulación (Figura 4.1). Un grupo recibió estimulación sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el otro, un protocolo sham de estimulación simulada sobre la misma área.

4.1.1 Grupo control

Para la realización del análisis transversal de pacientes adictos y controles sanos, los datos de neuroimagen de una submuestra de 45 sujetos sanos fueron retomados de la base de datos de un proyecto realizado con anterioridad en el INPRFM (Garza-Villarreal y col., 2017). Debido a que la cantidad total de los sujetos sanos de la base de datos de ese estudio es menor al número de participantes reclutados para nuestro proyecto fue imposible parear ambos grupos.

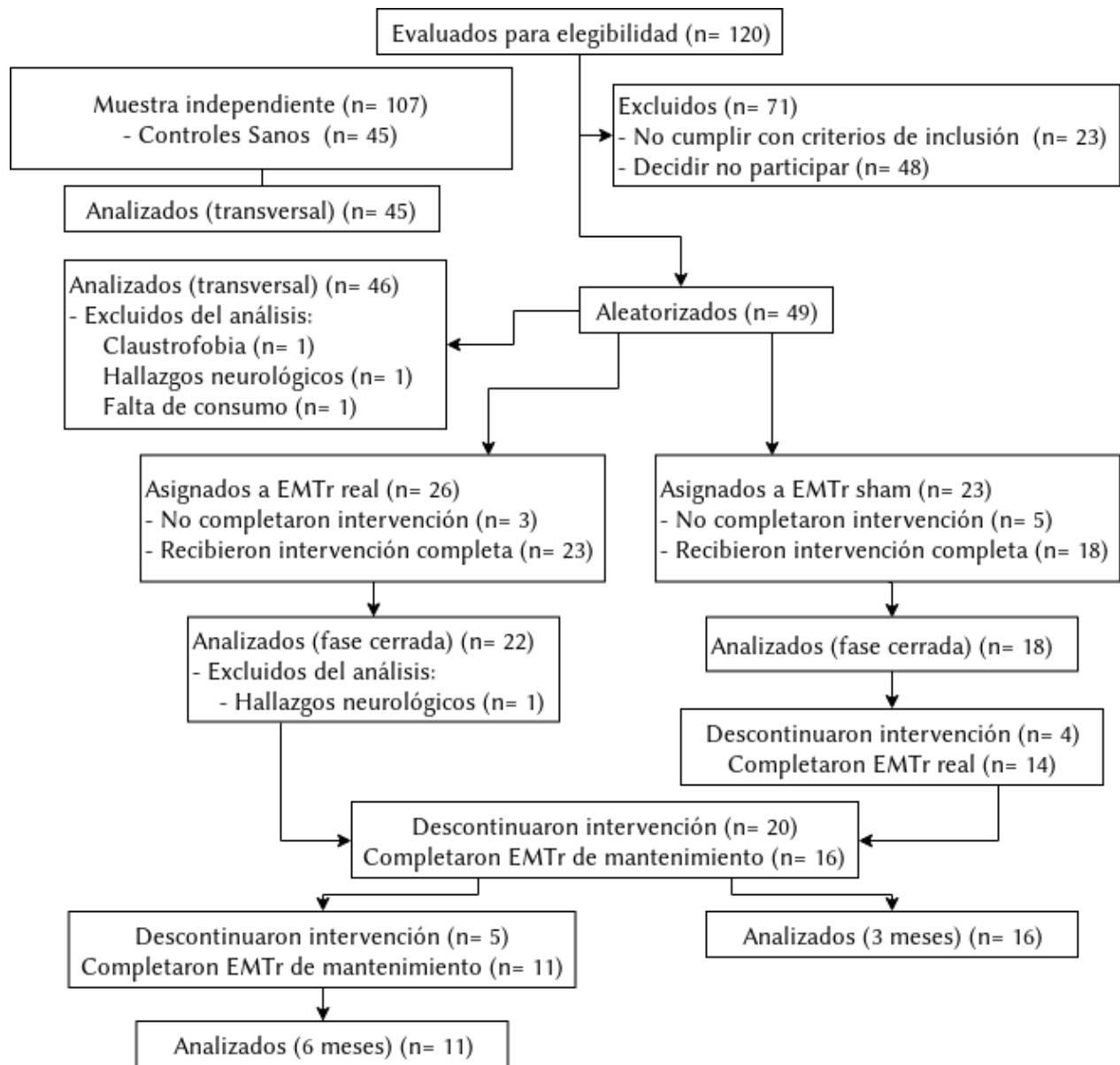


Figura 4.1: Diagrama de flujo de participantes

4.2 Criterios de selección

Se siguieron los criterios de selección establecidos en el proyecto principal. Estos fueron propuestos con la intención de disminuir la posibilidad de aparición de cualquier variable extraña y de seguir los lineamientos de seguridad tanto para la MRI como la EMTr.

4.2.1 Criterios de inclusión

Todos los participantes debían cumplir con los siguientes criterios para ser registrados en el estudio y ser asignados a uno de los grupos de investigación: *a)* tener una edad mínima de 18 años y máxima de 50 años; *b)* ser usuario de cocaína durante al menos dos años, con un uso promedio actual mínimo de tres veces a la semana y periodos de abstinencia continua menores a un mes durante el último año; *c)* poseer un nivel de lectura de al menos 6to año de primaria; *d)* tener la capacidad de dar un consentimiento informado válido; *e)* ser diestro; *f)* tener un índice de masa corporal menor o igual a 30, y *g)* para las participantes del sexo femenino y en edad fértil, comprometerse a utilizar una forma médicamente aceptable¹ de anticonceptivo y no quedar embarazada durante el estudio.

4.2.2 Criterios de exclusión

Los participantes fueron excluidos del estudio al presentar cualquiera de las siguientes características: *a)* antecedentes personales o familiares de primer grado de cualquier trastorno neurológico, historia personal de neurocirugías previas o traumas craneoencefálicos que hayan producido pérdida de la conciencia; *b)* tener alguno de los siguientes: marcapasos cardiaco, estimuladores neuronales, desfibriladores implantables, bomba de medicación implantada, líneas intracardiacas, implantes intracraneales (clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares o electrodos) o cualquier objeto metálico dentro o cerca de la cabeza que no pueda ser retirado de forma segura; *c)* esquirlas de metal o proyectiles metálicos en la cabeza o cuerpo; *d)* uso actual de cualquier droga de investigación o de cualquier medicamento con acción proconvulsivante²; *e)* presión intracraneal aumentada; *f)* historia de esquizofrenia, trastorno bipolar, manía o hipomanía; *g)* historia de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía, eventos vasculares cerebrales o ataque isquémico transitorio, o cualquier afección cardiaca actualmente bajo atención médica; *h)* en mujeres, tener un potencial reproductivo y no utilizar una forma aceptable de anticoncepción, estar embarazadas o en lactancia; *i)* cualquier historia de convulsiones; *j)* dependencia actual (criterios DSM-5) a cualquier sustancia distinta a la cocaína o nicotina; *k)* claustrofobia, o *l)* historia de infección por VIH o positivo a prueba de anticuerpos del VIH

¹Píldora anticonceptiva, preparación hormonal, DIU o depósito (anillo, inyección, implante) y/o algún método anticonceptivo de barrera (diafragma, esponja, espermicida o condón).

²Antidepresivos tricíclicos o neurolépticos que disminuyen el umbral convulsivo.

Los criterios para suspender la participación de los sujetos durante el estudio fueron: *a*) expresar deseo de dejar de participar; *b*) presentar hallazgos radiológicos anormales que ameriten mayor atención fuera del estudio; *c*) aparición de síntomas psicóticos relacionados con el trastorno adictivo, y *d*) presencia de una elevación anormal de ánimo relacionada a la aplicación de la EMTr.

El presente proyecto de EMTr consiste en 4 etapas principales (Figura 4.2):

Etapa 3: Seis meses de tratamiento de mantenimiento



Etapas 0

Los participantes fueron reclutados dentro y fuera de la clínica de adicciones del INPRFM, buscando a todos aquellos que estuvieran interesados en un tratamiento para la dependencia a la cocaína. Todos fueron entrevistados por un psiquiatra del instituto sobre los criterios de inclusión y exclusión. En caso de ser admitidos al estudio, se les explicó completa y detalladamente las características principales del mismo y se les dio a firmar un consentimiento informado. La asignación a grupos fue realizada por medio de un algoritmo aleatorizado por el director de la unidad y guardado en una memoria USB para cada sujeto que sería introducida directamente al resonador con tal de mantener el estado de doble-ciego. La evaluación basal (T0) de los pacientes consistió en: *a*) una entrevista clínica semi-estructurada aplicada por un psiquiatra; *b*) una batería de escalas clínicas aplicada por un psiquiatra; *c*) una batería de tareas cognitivas aplicadas por asistentes de investigación entrenados; *d*) una prueba toxicológica de orina, y *e*) una corrida de MRI. A todos los participantes se les aplicó un electroencefalograma para descartar cualquier actividad anómala que pudiera sugerir predisposición a un episodio convulsivo antes de iniciar con la fase de tratamiento.

Etapas 1

La primera fase de tratamiento consistió en 20 sesiones de EMTr real o sham a lo largo de 10 días hábiles consecutivos. Cada sesión fue aplicada por un técnico entrenado en la administración de EMTr. Tomó el umbral motor, ubicó la zona de estimulación y se encargó de aplicar los trenes de estimulación y estar pendiente de posibles efectos adversos. Los pacientes tuvieron un descanso de 30 minutos entre ambas sesiones. Al finalizar, el técnico tomó un registro de cualquier molestia y se agendó la cita del siguiente día.

Una vez terminadas las 20 sesiones, los pacientes pasaron por otra evaluación (T1) clínica, de orina y MRI, antes de ser revelada su asignación de grupo.

Etapas 1-4

A todos aquellos participantes que llevaron estimulación sham se les ofreció continuar con un tratamiento de EMTr por otras 20 sesiones con las mismas características que el grupo de tratamiento real. Una vez concluidas las dos semanas de la fase abierta, una tercera evaluación clínica, de orina y MRI (T1-4) fue realizada.

Etapa 2

Esta etapa consistió en la primera fase de sesiones semanales de mantenimiento. Cuando los pacientes terminaron con las 20 sesiones de tratamiento real, se les citó semanalmente para dos sesiones de mantenimiento de EMTr por 10 semanas. Al completar los tres meses de la etapa basal, los pacientes tuvieron otra evaluación clínica, de orina y MRI (T2).

Etapa 3

Se continuó el mantenimiento bajo las mismas condiciones por otras 12 semanas hasta completar los seis meses transcurridos desde la etapa basal y llevar a cabo una última evaluación clínica, de orina y MRI (T3).

4.4 Instrumentos

4.4.1 Medidas de *craving* y recaída

CCQ-G Cuestionario de *Craving* de la Cocaína, versión general (*Cocaine Craving Questionnaire, General*); escala que evalúa el deseo intenso hacia la droga de forma promedio en la última semana (Tiffany, Singleton, Haertzen & Henningfield, 1993).

CCQ-N Cuestionario de *Craving* a la Cocaína, versión actual (*Cocaine Craving Questionnaire, Now*); escala que evalúa de forma presente el deseo intenso hacia la droga en el momento de aplicación (Tiffany y col., 1993).

VAS Escala Visual Análoga; escala visual análoga de 100 mm utilizada para representar el *craving* en el momento.

Línea de tiempo retrospectiva Calendario de consumo como herramienta para medir el *lapso* (por lo menos un evento de consumo con patrón diferente al basal) y *relapso* (evento de consumo con el mismo patrón que el consumo basal).

4.4.2 Medida de impulsividad

BIS-11 Escala de impulsividad de Barratt 11 (Barratt Impulsivity Scale 11); escala clínica que evalúa multidimensionalmente el índice de impulsividad (H. Patton, Stanford & S. Barratt, 1995; Salvo G & Castro S, 2013).

4.5 Estimulación magnética transcraneal repetitiva

4.5.1 Localización de la corteza prefrontal dorsolateral

El objetivo de la estimulación cortical fue establecido tomando como base puntos de referencia craneales utilizando la distancia teórica entre la región cortical objetivo y un punto en el cuero cabelludo determinado por EMT (procedimiento guiado funcionalmente) (Sparing, Buelte, Meister, Pauš & Fink, 2008). El área cortical motora izquierda fue el punto de referencia. M1 fue determinada como la zona en donde hubiera una respuesta motora prominente en el dedo pulgar de la mano contralateral. El umbral motor (MT) fue definido como la intensidad de estimulación menor que produjera una respuesta motora observable en al menos tres de cinco pulsos. La localización de la corteza prefrontal dorsolateral fue 5 cm anterior y 2 cm lateral a M1 (Herwig y col., 2001; Varnava, Stokes & Chambers, 2011).

4.5.2 Estimulación real

La EMTr fue aplicada con un estimulador rápido Magpro R-30 MagVenture (Medtronic, Dinamarca) equipado con una bobina MCF-P-B70 en forma de 8 y de 75 mm de diámetro interno en cada espiral, con enfriamiento estático y capacidad de estimulación sham.

El centro de la bobina fue colocado sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda con el asa a 45° relativos a la línea media-sagital.

La estimulación se aplicó en dos sesiones de EMTr a alta frecuencia (5 Hz) en un mismo día separadas por un intervalo inter-sesión de 30 min. Cada sesión consistió en 50 trenes de 10 s con un intervalo inter-tren de 1 min a 100 % del umbral motor, dando un total de 5000 pulsos divididos en dos sesiones de 58 min y de 2500 pulsos.

4.5.3 Estimulación sham

La estimulación sham fue dada con el mismo estimulador y parámetros que la estimulación real. Sin embargo, la bobina fue colocada en su posición sham donde el sonido es idéntico a la estimulación real pero no dispara ningún pulso electromagnético. A todos los sujetos durante las dos semanas de fase ciega se les colocó un electrodo en el músculo frontal sincronizado con el resonador con el fin de simular la sensación de la estimulación independientemente del grupo de tratamiento y mantener el doble-ciego.

4.6 Imagen por resonancia magnética

4.6.1 Adquisición

Tomamos las imágenes por resonancia magnética con un resonador Philips Ingenia de 3 T (Philips, EEUU) y una antena de cráneo de 32 canales. La corrida consistió en una secuencia estructural T1w de alta definición, una secuencia EPI de fMRI en estado de reposo, una secuencia de difusión HARDI-DWI y una secuencia experimental FAST-DKI. Para la presente investigación, solo utilizamos las secuencias funcional y la estructural.

Para la secuencia funcional, a los pacientes se les instruyó que se recostaran en el resonador moviéndose lo menos posible, que no pensarán en nada en específico y mantuvieran los ojos abiertos. Una cruz de fijación fue proyectada durante los 10 /minute de secuencia funcional, pero se les explicó que no tenían que enfocarse en esta.

La fMRI fue tomada con una secuencia EPI (eco-planar) T2* con los siguientes parámetros: *a)* TR = 2 s; *b)* TE = 30 ms; *c)* ángulo de inclinación de 75°; *d)* 37 cortes de 3.33 mm de grosor sin espacio entre corte; *e)* FOV = 240 mm; *f)* matriz de 80 × 80, y *g)* voxel de 3 × 3 × 3.33 mm. Una secuencia *fieldmap* fue tomada en dirección opuesta para el preprocesamiento.

La secuencia 3D de alta resolución T1w fue adquirida con los siguientes parámetros: *a)* TR = 7 ms; *b)* TE = 3.5 ms; *c)* ángulo de inclinación de 8°; *d)* 180 cortes de 1 mm de grosor sin espacio entre corte; *e)* FOV = 240 mm; *f)* matriz de 240 × 240, y *g)* voxel de 1 mm³.

4.6.2 Manejo de datos

Los datos de imagen fueron extraídos del formato DICOM, transformados a NIfTI y organizados en BIDS (K. J. Gorgolewski y col., 2016). La calidad de los datos fue evaluada con MRIQC (Esteban y col., 2017) para evaluar posibles artefactos de señal y/o movimiento. Los datos de neuroimagen de los controles sanos retomados de la investigación de (Garza-Villarreal y col., 2017) siguieron la misma línea de trabajo descrita a continuación.

4.6.3 Preprocesamiento de datos

Las imágenes fueron preprocesadas utilizando FMRIPREP v1.4.1 (Esteban y col., 2019), una herramienta basada en Nipype (K. Gorgolewski y col., 2011). Cada volumen de las imágenes

T1w fue corregido por INU (no-uniformidad en intensidad) usando `N4BiasFieldCorrection v2.1.0` (Tustison y col., 2010) y se les removió el cráneo con `antsBrainExtraction.sh v2.1.0` (con la plantilla OASIS). La normalización espacial a la plantilla ICBM 152 asimétrica no-lineal versión 2009c (Fonov, Evans, McKinstry, Almlí & Collins, 2009) fue realizada por medio de un registro no-lineal con `antsRegistration` de `ANTs v2.1.0` (Avants, Epstein, Grossman & Gee, 2008), usando versiones sin cráneo tanto del volumen T1w como de la plantilla. La segmentación del tejido cerebral del líquido cefalorraquídeo (LCR), sustancia blanca (WM) y gris (GM) fue realizada en la imagen T1w sin cráneo usando `fast` de `FSL v.5.0.9` (Yongyue Zhang, Brady & Smith, 2001).

Los datos funcionales fueron corregidos por el tiempo de corte usando `3dTshift` de `AFNI v16.2.07` (Cox, 1996) y por movimiento con `mcflirt` (`FSL v5.0.9` (Jenkinson, Bannister, Brady & Smith, 2002)). Esto fue seguido por un correregistro al volumen T1w correspondiente usando un registro basado-en-límites (Greve & Fischl, 2009) con seis grados de libertad, usando `bbregister` (`FreeSurfer v6.0.1`). Las transformaciones para corregir movimiento, transformación BOLD-a-T1w y deformación T1w-a-plantilla (MNI) fueron concatenadas y aplicadas en un solo paso usando `antsApplyTransforms` (`ANTs v2.1.0`) usando interpolación Lanczos.

Una máscara para excluir señal con origen cortical fue obtenida erosionando la máscara del cerebro, asegurándose de que solo se contuvieran estructuras subcorticales. Seis componentes `tCompCor` fueron entonces calculados incluyendo solo el top 5 % de voxels variables dentro de la máscara subcortical. Para `aCompCor`, seis componentes fueron calculados en el espacio T1w, después de su proyección al espacio nativo de cada corrida funcional. El desplazamiento de marco (FD, *frame-wise displacement*) (Power y col., 2014) fue calculado para cada corrida funcional usando la implementación de `Nipype`.

Muchas operaciones internas de `FMRIPREP` usan `Nilearn` (Abraham y col., 2014), principalmente dentro del flujo de trabajo del procesamiento BOLD. Para más detalles del trabajo de preprocesamiento ver <https://fmripiprep.readthedocs.io/en/latest/workflows.html>.

Una vez obtenidas las matrices de regresiones de ruido de `FMRIPREP` los datos fueron preprocesados con la herramienta `xcpEngine` (Ćiric y col., 2017). Debido a la naturaleza clínica de la muestra y las altas tasas de movimiento (medido por FD), utilizamos la estrategia de preprocesamiento de Power y col. (2014) de 36 parámetros de regresión y *scrubbing* (eliminación de los volúmenes que sobrepasen un umbral de FD establecido; en nuestro caso de 0.5 mm).

4.6.4 Construcción de redes

Por medio de la misma herramienta de procesamiento **xcpEngine** se extrajeron las líneas de tiempo de la señal BOLD de cada uno de los 264 nodos del atlas funcional de (Power y col., 2011) basado en un meta-análisis de datos de fMRI de tareas.

Utilizando **R v3.5.3** (R Core Team, 2019; RStudio Team, 2018) creamos matrices de adyacencia obteniendo el coeficiente de correlación de Pearson r de la señal BOLD entre cada una de las áreas de la parcelación.

Posteriormente con la intención de eliminar conexiones espúreas y disminuir el ruido dentro de las redes, aplicamos un método de umbralización de consenso donde se reconstruyen las matrices de adyacencia incluyendo solo las conexiones cuyo peso de conexión, o *fuerza*, igualara o excediera un umbral grupal establecido:

$$w_{ij} = \begin{cases} w_{ij}, & \text{si } w_{ij} \geq \tau \text{ en } (\frac{T}{100})m \\ 0, & \text{de otra forma} \end{cases} \quad (4.1)$$

dado un umbral grupal T (expresado como porcentaje) y una muestra de redes cerebrales m , una arista es tomada como presente en la reconstrucción de la matriz si sobrepasa un umbral de conectividad τ en al menos $\frac{T}{100}m$ (de Reus & van den Heuvel, 2013).

Para esta investigación los parámetros utilizados fueron $\tau = 0.25$ y $T = 50\%$; es decir, toda arista debía tener un valor de correlación igual o mayor a $0.25r$ en al menos la mitad de los integrantes del grupo para permanecer en la matriz reconstruida.

Del mismo modo, todas las auto-conexiones y conexiones negativas (anti-correlaciones funcionales) fueron retiradas de las matrices antes del análisis (Rubinov & Sporns, 2010).

4.6.5 Medidas topológicas

Teniendo las matrices de adyacencia finales, los grafos de la red de conectividad funcional para cada sujeto fueron creados con la paquetería **brainGraph v2.2** (Watson, 2018). Para cada grafo se extrajeron las siguientes medidas topológicas: *a*) grado; *b*) densidad; *c*) coeficiente de agrupamiento; *d*) longitud de camino característica; *e*) eficiencia local; *f*) eficiencia global, y *g*) escalar de mundo pequeño.

4.6.6 Redes aleatorias

Una vez contruidos los grafos a partir de las matrices de adyacencia umbralizadas, con el fin de calcular las medidas de mundo pequeño, se crearon 300 redes con el mismo número de nodos y grado de conectividad siguiendo el procedimiento propuesto por Maslov y Sneppen (2002). De estas redes se obtuvieron las medidas L_g^w y C_g^w para posteriormente calcular λ_g (formula 2.10), γ_g (formula 2.11) y el escalar de mundo pequeño σ (formula 2.12).

4.7 Análisis de datos

Todos los análisis estadísticos fueron hechos dentro del entorno de programación para R RStudio (RStudio Team, 2018).

Para el presente proyecto se realizaron cuatro análisis distintos.

4.7.1 Análisis 1: Exploración transversal de controles

Debido a la escasa investigación sobre la naturaleza de la topología de redes de conectividad funcional en sujetos con dependencia a la cocaína, se realizó una comparación transversal de las diferencias en las métricas de topología de red entre los 46 pacientes diagnosticados con dependencia a la cocaína que tuvieron una medición basal y los datos retomados de los 45 controles sanos. En un análisis exploratorio observamos las distintas métricas de topología de red a lo largo de los distintos valores de τ de umbralizaje. Posteriormente se realizaron distintas regresiones lineales multivariadas para cada métrica de interés (fuerza, densidad, eficiencia local, eficiencia global y métrica de mundo pequeño). Las variables demográficas de edad, sexo y nivel educativo fueron incluidos como covariantes.

4.7.2 Análisis 2: Fase cerrada

Dado a la asignación grupal aleatoria del estudio, optamos por no explorar las diferencias demográficas y atribuir las a efectos aleatorios. Exploramos la relación entre los puntajes reportados en las distintas escalas clínicas por medio de una correlación de pearson. Ambos grupos (estimulación real y estimulación sham) fueron subdivididos a su vez por medio de la mediana del puntaje basal reportado por cada escala y por grupo con la intención de diferenciar los patrones de cambio de los pacientes que comenzaron el tratamiento con una

sintomatología elevada de quienes mostraron una sintomatología leve. La eficacia del tratamiento fue explorada utilizando regresiones lineales multivariadas para cada escala (VAS, CCQ-G, CCQ-N y BIS-11) usando el grupo de estimulación como predictor y las medidas clínicas basales como covariantes. Los cambios en topología de red fueron analizados por medio de modelos de efectos mixtos. Para cada métrica de red, se realizó un modelo distinto buscando la interacción de fase de tratamiento y grupo de estimulación. Además se introdujeron las medidas clínicas y las variables demográficas de edad, sexo y nivel educativo como covariantes.

4.7.3 Análisis 3: Fase abierta (3 meses)

De forma exploratoria se analizaron los cambios observados posteriores a 3 meses de sesiones semanales de mantenimiento en aquellos sujetos que llegaron hasta la fase T2. Tanto las escalas clínicas como las métricas de red fueron exploradas por medio de modelos de efectos mixtos buscando la diferencia entre las distintas fases de la medición basal e incluyendo las variables demográficas de edad, sexo y nivel educativo como covariantes; para los modelos de las métricas topológicas además se incluyeron los puntajes clínicos.

4.7.4 Análisis 4: Fase abierta (6 meses)

Para obtener una medición más objetiva, se decidió separar el análisis longitudinal de mantenimiento en las mediciones a tres y seis meses. Para este segundo análisis, nos enfocamos únicamente en aquellos participantes que completaron todas las fases del estudio y exploramos sus cambios a lo largo de estas. De igual forma que el análisis a 3 meses, por medio de modelos de efectos mixtos se exploraron las diferencias con respecto a la medición basal incluyendo edad, sexo y nivel educativo como covariantes.

5 | Resultados

5.1 Exploración con sujetos controles

5.1.1 Demográficos

En la tabla 5.1 se muestran las medidas demográficas de los pacientes dependientes a cocaína y la submuestra independiente de controles. No hubo diferencia significativa en el sexo ni nivel educativo; los sujetos con dependencia fueron significativamente mayores y con una mayor proporción de fumadores que los controles.

Tabla 5.1: Datos demográficos entre pacientes con adicción y controles

	Con adicción (N=46)	Controles (N=45)	P
Sexo			0.737
- M	40 (87.0 %)	37 (82.2 %)	
- F	6 (13.0 %)	8 (17.8 %)	
Edad	34.5 \pm 7.9	30.5 \pm 7.5	0.016
Educación	13.1 \pm 3.0	12.8 \pm 3.5	0.747
Fumar			0.002
- No	10 (22.2 %)	25 (56.8 %)	
- Sí	35 (77.8 %)	19 (43.2 %)	
Cigarrillos al día	6.6 \pm 10.5	0.5 \pm 0.8	0.000

5.1.2 Topología de red

Se exploraron las medidas topológicas a lo largo de los distintos umbrales. Para esta comparación se reportan los resultados hasta $\tau = 0.35$, ya que posterior a este las redes de los sujetos controles comenzaron a mostrar desconexión.

Los pacientes con adicción tuvieron un mayor número de conexiones y mayor fuerza en

las mismas en comparación con las redes de sujetos controles bajo el mismo umbral (Figura 5.1).

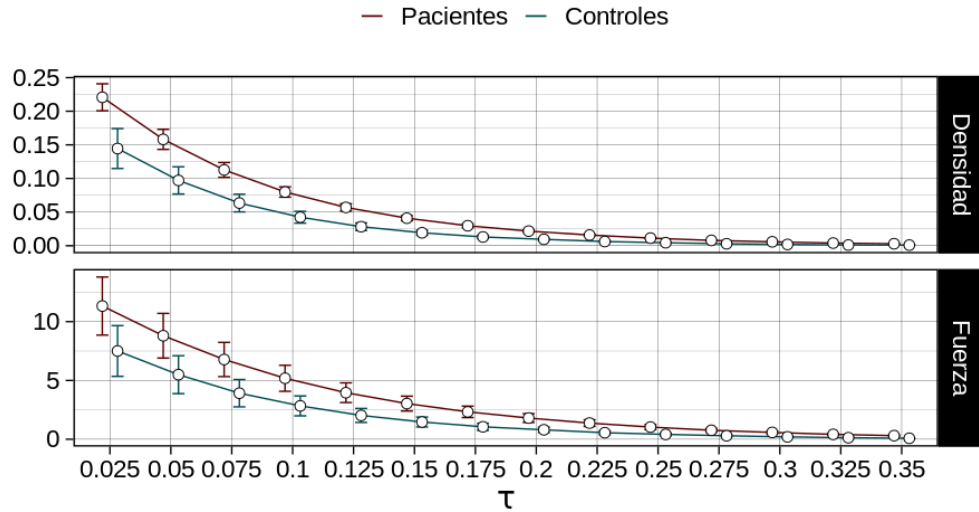


Figura 5.1: Medidas de densidad y fuerza de redes de conectividad de los pacientes con adicción y controles bajo los distintos umbrales (valores de τ)

De manera similar, los pacientes con adicción mostraron, a su vez, una mayor eficiencia tanto a nivel local como a nivel global que sus pares controles en todos los umbrales explorados (Figura 5.2).

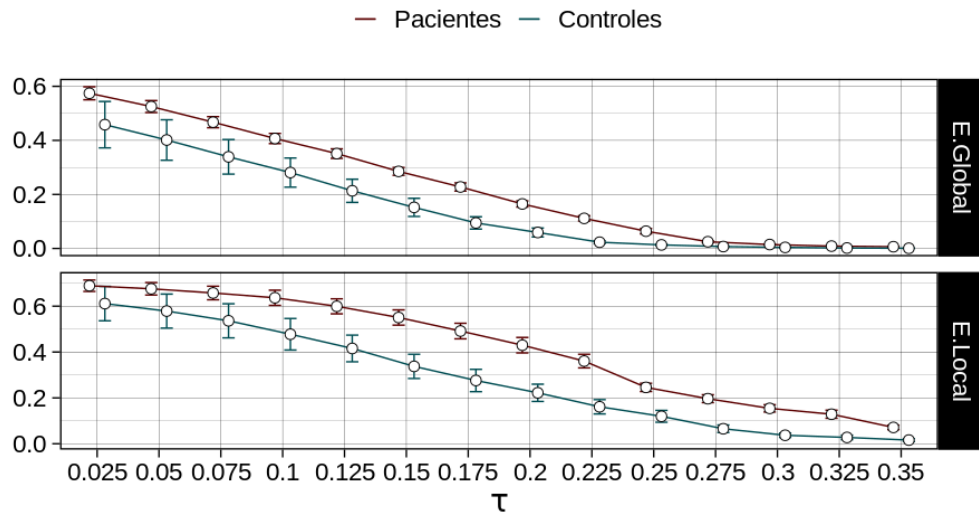
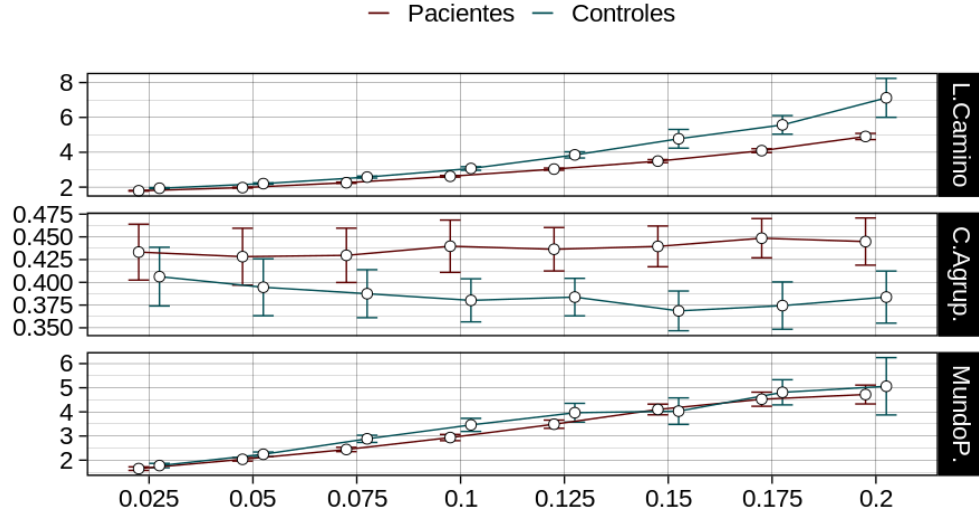


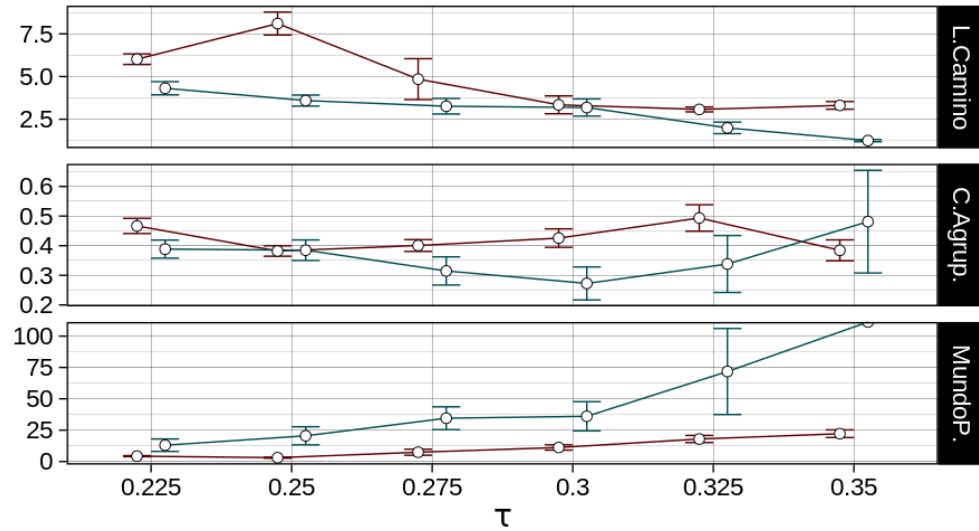
Figura 5.2: Medidas de eficiencia local y global de redes de conectividad de pacientes con adicción y controles bajo distintos umbrales (valores de τ)

No obstante, los pacientes con adicción obtuvieron una menor métrica de mundo pequeño.

En los umbrales más permisivos la diferencia es mínima, pero conforme disminuye la densidad de la red la cualidad de mundo pequeño de las redes de controles sanos aumenta en mayor medida que la de los pacientes dependientes (Figura 5.3).



(a) Umbrales bajos



(b) Umbrales altos

Figura 5.3: Longitud de camino, coeficiente de agrupamiento y métrica de mundo pequeño en redes de conectividad de pacientes con adicción y controles bajo distintos umbrales (niveles de τ)

Tomando un valor de τ intermedio de 0.25, en la tabla 5.2 se enlistan las regresiones lineares multivariadas de las distintas métricas de grafo comparando las redes de los pacientes dependientes contra aquellas de controles y tomando edad, sexo y nivel educativo como

covariantes. El grupo experimental fue un predictor significativo para todas las variables dependientes.

Tabla 5.2: Regresiones lineales múltiples de métricas de topología de red incluyendo sexo, edad y educación como covariantes

	Variables dependientes				
	Densidad	Fuerza	E.Global	E.Local	MundoP.
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Grupo(HC)	-0.007*** (0.0002)	-0.626*** (0.036)	-0.051*** (0.002)	-0.126*** (0.005)	17.766*** (1.094)
Sexo(F)	-0.0004* (0.0002)	-0.113** (0.049)	-0.001 (0.002)	-0.009 (0.006)	-0.485 (1.479)
Edad	-0.00000 (0.00001)	-0.003 (0.002)	-0.0001 (0.0001)	-0.0001 (0.0003)	0.091 (0.071)
Educación	0.0001** (0.00003)	0.010* (0.005)	0.0003 (0.0002)	0.001* (0.001)	-0.300* (0.166)
Constant	0.011*** (0.0005)	1.009*** (0.100)	0.063*** (0.004)	0.234*** (0.013)	3.914 (3.039)
Observaciones	91	91	91	91	91
R ²	0.953	0.794	0.927	0.898	0.764
R ² <i>ajustada</i>	0.950	0.784	0.924	0.893	0.753
SE Residual (df = 86)	0.001	0.166	0.007	0.022	5.033
F (df = 4; 86)	432.703***	82.777***	273.509***	188.366***	69.479***

Nota:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

5.2 Fase cerrada (Doble-ciego)

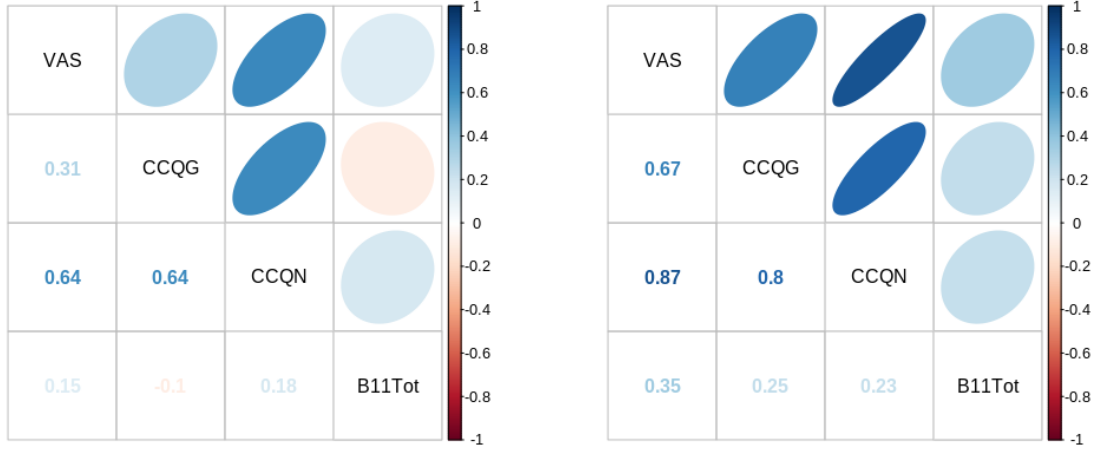
5.2.1 Clínica

En la tabla 5.3 se enlistan las variables demográficas y clínicas estratificadas por grupo y por etapa experimental.

En la fase basal encontramos una correlación entre las mediciones de *craving*: modalidades de CCQ ($r = 0.64$, $p < 0.001$) y CCQ versión “Now” con la escala visual análoga ($r = 0.64$, $p < 0.001$) (Figura 5.4a); en la fase post-tratamiento, la correlación fue significativa entre las modalidades de CCQ ($r = 0.8$, $p < 0.001$) y la escala visual análoga estuvo relacionada con todas las demás mediciones clínicas (CCQ-G, $r = 0.67$, $p < 0.001$; CCQ-N, $r = 0.87$, $p < 0.001$; BIS-11, $r = 0.35$, $p = 0.027$) (Figura 5.4b).

Tabla 5.3: Medidas demográficas y clínicas de la fase cerrada del proyecto

	Pre		Post	
	Sham (N=18)	Real (N=22)	Sham (N=18)	Real (N=22)
Sexo				
- M	16 (88.89 %)	19 (86.36 %)	16 (88.89 %)	19 (86.36 %)
- F	2 (11.11 %)	3 (13.64 %)	2 (11.11 %)	3 (13.64 %)
Edad	33.11 \pm 9.13	35.32 \pm 7.13	33.11 \pm 9.13	35.32 \pm 7.13
Educación	12.92 \pm 2.78	13.18 \pm 3.08	12.92 \pm 2.78	13.18 \pm 3.08
Años de consumo	10.19 \pm 8.27	11.59 \pm 8.15	10.19 \pm 8.27	11.59 \pm 8.15
Tabaco				
- No	3 (16.67 %)	6 (27.27 %)	3 (16.67 %)	6 (27.27 %)
- Sí	15 (83.33 %)	16 (72.73 %)	15 (83.33 %)	16 (72.73 %)
Cigarrillos al día	4.36 \pm 4.23	8.70 \pm 13.85	4.36 \pm 4.23	8.70 \pm 13.85
VAS	2.65 \pm 2.98	4.07 \pm 3.72	2.35 \pm 2.55	1.54 \pm 2.48
CCQG	199.11 \pm 43.70	190.64 \pm 48.44	159.56 \pm 52.81	147.05 \pm 49.08
CCQN	142.17 \pm 48.99	149.09 \pm 48.58	134.00 \pm 46.12	116.55 \pm 47.47
BIS11	60.44 \pm 16.66	64.86 \pm 17.62	61.78 \pm 20.39	53.32 \pm 18.14



(a) Fase Pre-tratamiento

(b) Fase Post-tratamiento

Figura 5.4: Correlación entre las medidas clínicas exploradas en la fase cerrada

En las distintas mediciones clínicas se pudo observar un patrón de cambio distinto en los sujetos que mostraban un puntaje basal alto o bajo (separado por la mediana) (Figura 5.5). Mientras que todos los sujetos que comenzaban con un puntaje alto demostraban una disminución en su puntaje a las dos semanas de tratamiento independientemente del grupo experimental (con excepción de la escala de impulsividad de Barratt, donde el grupo de

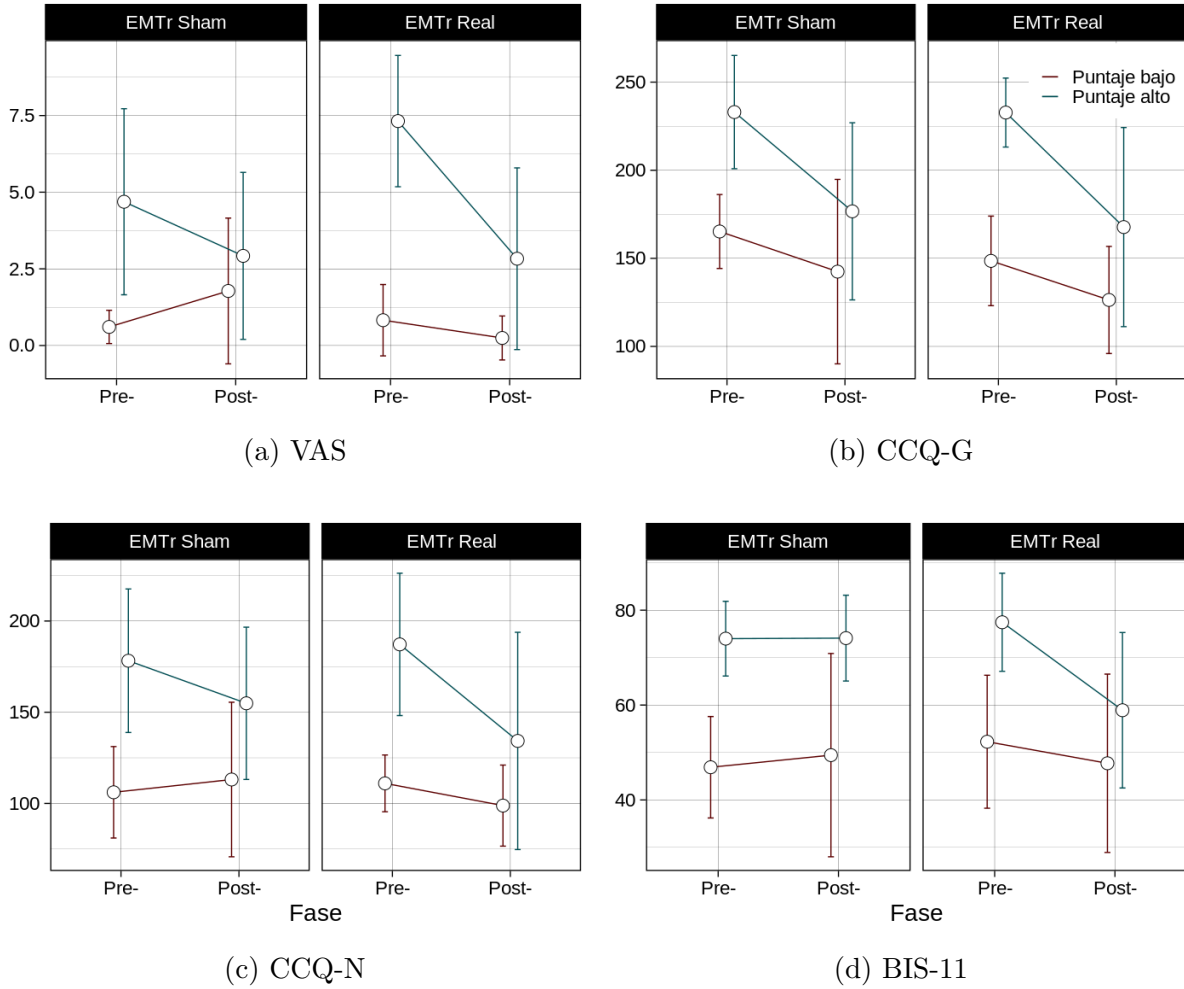


Figura 5.5: Correlación entre las medidas clínicas exploradas en ambas mediciones de la fase cerrada del proyecto

estimulación sham se mantuvo constante; Figura 5.5d), las diferencias entre los grupos de estimulación, cuando hubo, se encontraron principalmente en aquellos sujetos que tuvieron un puntaje basal bajo.

En la escala visual análoga, los sujetos de puntaje basal bajo que llevaron estimulación sham expresaron un aumento en el nivel de *craving*, a diferencia de quienes llevaron estimulación real (Figura 5.5a) En menor medida, ocurrió lo mismo con las escalas de CCQ-N (Figura 5.5c) y de impulsividad de Barratt (Figura 5.5d). En la escala de CCQ-G no hubo diferencia entre grupo experimental ni de puntaje.

Debido a estas diferencias se pretendió predecir los puntajes clínicos post-tratamiento utilizando el grupo de tratamiento y los puntajes basales como covariantes¹. En la tabla 5.4

¹Debido a la correlación de variables de *craving* basales, para evitar colinealidad solo se introdujo la misma

se muestran los coeficientes y parámetros de los distintos modelos.

En todos los modelos, el puntaje basal de la misma escala fue un predictor significativo (VAS, 0.382 (0.098), $p < 0.01$; CCQ-G, 0.567 (0.148), $p < 0.01$; CCQ-N, 0.536 (0.127), $p < 0.01$; BIS-11, 0.876 (0.127), $p < 0.01$). El grupo experimental fue un predictor significativo en los modelos clínicos de *craving* por medio de la escala visual análoga (-1.529 (0.667), $p < 0.05$) y de impulsividad (-11.335 (4.242), $p < 0.05$) controlando por el puntaje basal tanto de *craving* como de impulsividad en ambos modelos.

Tabla 5.4: Regresiones lineales multivariadas de mediciones clínicas con grupo de tratamiento como predictor y mediciones basales como covariantes

	Mediciones clínicas (Post-tratamiento)			
	VAS	CCQ-G	CCQ-N	BIS-11
	(1)	(2)	(3)	(4)
Grupo(Real)	-1.529^{**} (0.667)	-11.915 (13.587)	-23.553^{*} (12.088)	-11.335^{**} (4.242)
VAS	0.382^{***} (0.098)			-0.467 (0.806)
CCQ-G		0.567^{***} (0.148)		0.003 (0.062)
CCQ-N			0.536^{***} (0.127)	-0.044 (0.072)
B11	0.039^{*} (0.019)	0.953^{**} (0.400)	0.540 (0.361)	0.876^{***} (0.127)
Constant	-1.014 (1.265)	-11.005 (40.936)	25.146 (27.318)	15.610 (12.764)
Observaciones	40	40	40	40
R ²	0.391	0.355	0.409	0.619
R ² ajustada	0.341	0.301	0.360	0.563
SE Residual	2.042 (df = 36)	42.247 (df = 36)	37.664 (df = 36)	12.827 (df = 34)
Estadístico F	7.714^{***} (df = 3; 36)	6.592^{***} (df = 3; 36)	8.321^{***} (df = 3; 36)	11.048^{***} (df = 5; 34)

Nota:

* $p < 0.1$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

5.2.2 Topología de redes

Tomando la medida de $\tau = 0.25$ exploramos los cambios en la topología de las redes de los distintos grupos experimentales antes y después de las dos semanas de estimulación magnética variable basal de esta sintomatología como covariante para cada modelo.

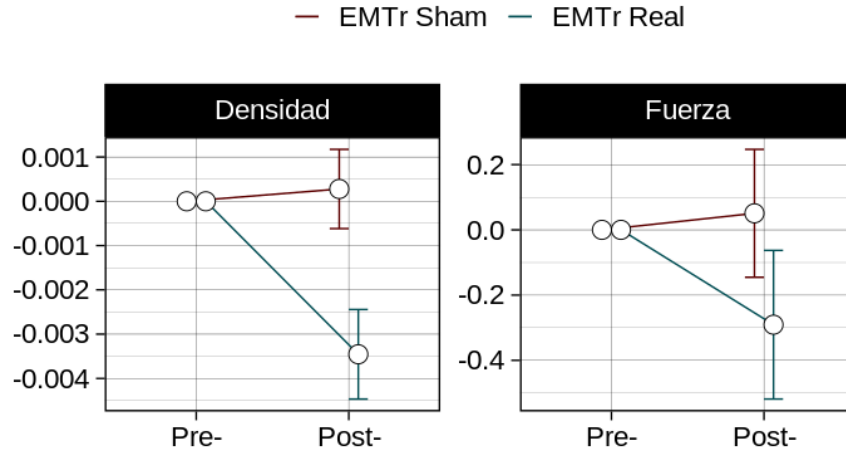


Figura 5.6: Medidas de densidad y fuerza de redes en pacientes con adicción antes y después de dos semanas de tratamiento de EMTr

ca.

Como se observa en la figura 5.6, mientras que los sujetos que llevaron dos semanas de estimulación sham obtuvieron un ligero incremento en la densidad y fuerza de sus conexiones; aquellos que llevaron un tratamiento real mostraron una importante disminución en estas mismas métricas. La interacción entre el grupo de estimulación y la fase de estudio resulta ser un predictor significativo tanto para la medida de densidad (0.004 (0.000), $p < 0.01$) como de fuerza (0.347 (0.075), $p < 0.01$) (tabla 5.5 (1) y (2)).

De forma similar, a las dos semanas de tratamiento encontramos una reducción en las métricas de eficiencia (Figura 5.7); mientras que la reducción en la eficiencia local ocurrió igualmente tanto en aquellos sujetos que llevaron estimulación real como en quienes llevaron sham, la eficiencia global disminuyó únicamente en quienes llevaron un tratamiento real. Esto fue confirmado en el modelo de efectos mixtos, donde la interacción del grupo experimental y la fase de tratamiento fue un predictor significativo únicamente para la modalidad global de eficiencia (-0.042 (0.003), $p < 0.01$) y no la local (-0.002 (0.008), $p > 0.05$) (tabla 5.6 (4) y (3)).

Al evaluar la eficiencia de forma global y en comparación con redes aleatorias equivalentes, encontramos una interacción significativa entre el grupo experimental y la fase de tratamiento para el escalar de mundo pequeño (1.804 (0.2), $p < 0.01$) y la longitud de camino característica (0.935 (0.185), $p < 0.01$), una de las dos medidas de donde esta se deriva (tabla 5.6).

La longitud de camino característica aumentó en mayor medida en los participantes del

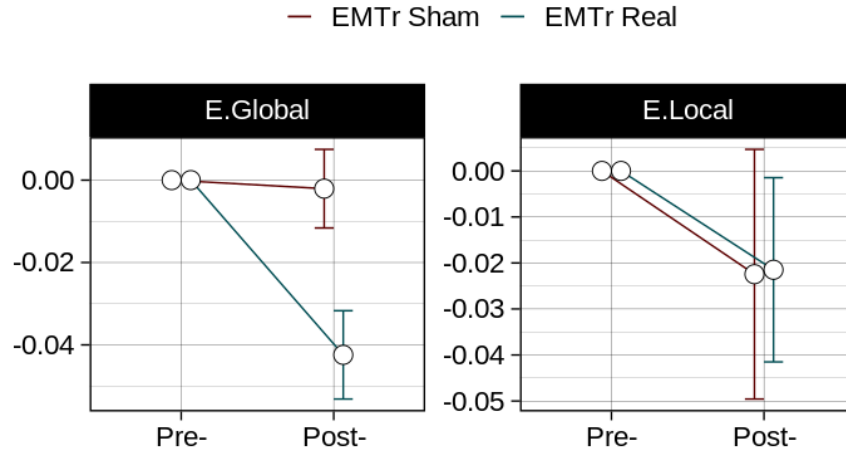


Figura 5.7: Medidas de eficiencia global y local de redes en pacientes con adicción antes y después de dos semanas de tratamiento de EMTr

grupo de estimulación real que los del grupo placebo. El coeficiente de agrupamiento fue también mayor en este grupo mientras que los participantes que recibieron estimulación sham mostraron una ligera disminución en esta medida. Sin embargo, esta diferencia no resultó significativa en el modelo explorado (0.013 (0.009), $p > 0.05$) (tabla 5.6 (2)).

En los participantes cuyas dos semanas de tratamiento consistió en estimulación real notamos un incremento en la métrica de mundo pequeño comparada con la calculada a partir de sus redes en la etapa basal al contrario de aquellos participantes donde la estimulación fue sham, en quienes esta métrica disminuyó a las dos semanas del tratamiento (Figura 5.8).

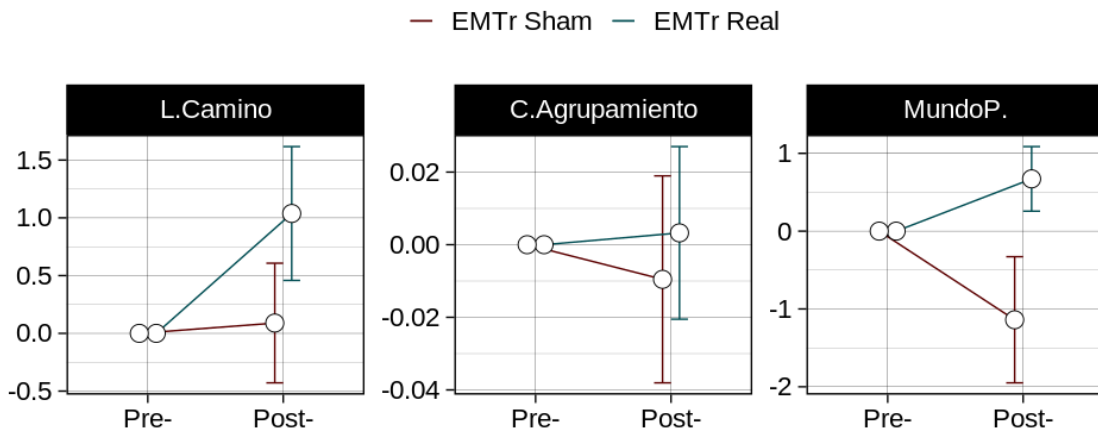


Figura 5.8: Medidas de longitud de camino, coeficiente de agrupamiento y escalar de mundo pequeño de redes de pacientes con adicción antes y después de dos semanas de tratamiento de EMTr

Tabla 5.5: Modelos de efectos mixtos de medidas de topología de red en fase cerrada del tratamiento de EMTr, con sexo, edad y educación como covariantes

	Variables dependientes			
	Densidad	Fuerza	E.Local	E.Global
	(1)	(2)	(3)	(4)
Fase(Post-)	0.0003 (0.0002)	0.049 (0.051)	-0.023*** (0.005)	-0.002 (0.002)
Grupo(Real)	0.004*** (0.0004)	0.373*** (0.094)	0.036*** (0.009)	0.034*** (0.004)
VAS	-0.00004 (0.00005)	-0.005 (0.010)	-0.001 (0.001)	-0.0003 (0.0005)
B11	-0.00001 (0.00001)	0.0005 (0.002)	0.00003 (0.0002)	-0.0001 (0.0001)
Sexo(F)	0.0001 (0.001)	-0.081 (0.130)	-0.0004 (0.013)	-0.002 (0.005)
Edad	-0.00003 (0.00003)	-0.005 (0.006)	-0.0001 (0.001)	-0.0001 (0.0002)
Educación	0.0001 (0.0001)	0.017 (0.016)	0.001 (0.002)	0.001 (0.001)
Fase:Grupo	-0.004*** (0.0003)	-0.347*** (0.075)	-0.002 (0.008)	-0.042*** (0.003)
Constante	0.014*** (0.001)	1.149*** (0.289)	0.280*** (0.029)	0.115*** (0.012)
Observaciones	80	80	80	80
Crit. I. Akaike	-704.206	62.957	-260.588	-380.011
Crit. I. Bayesiano	-678.003	89.159	-234.386	-353.809

Nota:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tabla 5.6: Modelos de efectos mixtos de métricas de mundo pequeño en la fase cerrada de tratamiento con sexo, edad y educación como covariantes

	Variables dependientes		
	L.Camino	C.Agrupamiento	MundoP.
	(1)	(2)	(3)
Fase(Post-)	0.079 (0.131)	-0.010* (0.006)	-1.134*** (0.144)
Grupo(Real)	-0.816*** (0.151)	0.020** (0.008)	-1.075*** (0.140)
VAS	-0.022 (0.019)	-0.001 (0.001)	0.008 (0.017)
B11	0.003 (0.003)	0.0001 (0.0002)	-0.002 (0.003)
Sexo(F)	-0.145 (0.181)	0.004 (0.011)	-0.063 (0.149)
Edad	0.011 (0.008)	-0.0002 (0.0005)	0.014** (0.007)
Educación	-0.031 (0.023)	0.001 (0.001)	0.003 (0.019)
Fase:Grupo	0.935*** (0.185)	0.012 (0.009)	1.804*** (0.200)
Constante	6.305*** (0.442)	0.359*** (0.025)	4.363*** (0.375)
Observaciones	80	80	80
Crit. Inf. Akaike	155.643	-265.029	149.617
Crit. Inf. Bayesiano	181.845	-238.827	175.819
<i>Nota:</i>		*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01	

5.3 Fase abierta (3 meses)

5.3.1 Clínica

En la tabla 5.7 enlistamos las puntuaciones clínicas de los sujetos que completaron los 3 meses de tratamiento real en su etapa basal (T0), a dos semanas de tratamiento real (T1) y 3 meses de sesiones de mantenimiento (T2).

Tabla 5.7: Mediciones clínicas longitudinales (Basales: T0; Tratamiento: T1; Mantenimiento: T2)

	T0 (N=16)	T1 (N=16)	T2 (N=16)	p
VAS	3.8 ± 4.0	0.9 ± 2.3	0.3 ± 0.8	0.001
CCQ-G	200.1 ± 43.1	135.4 ± 45.4	128.6 ± 49.0	0.000
CCQ-N	156.5 ± 48.5	114.6 ± 45.7	110.2 ± 29.5	0.005
BIS-11	67.9 ± 14.8	54.1 ± 17.1	52.2 ± 17.2	0.019

Grosso modo observamos una mayor mejoría clínica en los participantes con puntuaciones basales más altas después de las dos semanas de tratamiento que se mantiene independientemente de la situación basal a los tres meses de tratamiento (Figura 5.9).

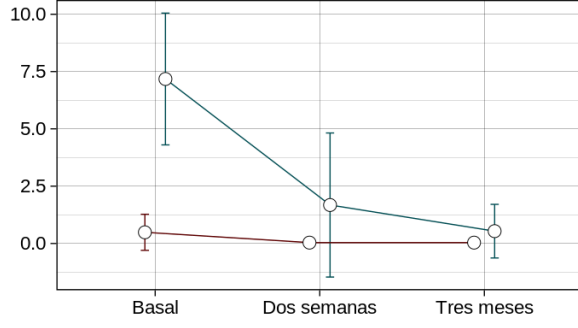
Hubo una interacción significativa entre el grupo de puntaje basal y la fase de medición en las mediciones de craving, donde el grupo con un puntaje basal mayor tuvo una mejoría más importante que el grupo de puntaje bajo (tabla 5.8); esto fue significativo para las dos semanas en la escala visual análoga (-5.05 (1.21), $p < 0.01$); y CCQ versión general (-61.63 (24.99) $p < 0.05$) y a los tres meses de mantenimiento en las tres mediciones (VAS, -6.19 (1.21), $p < 0.01$; CCQ-G, -70.63 (24.99), $p < 0.01$; CCQ-N, -44.88 (20.9) $p < 0.05$). En cuanto a la medición de impulsividad, el cambio longitudinal controlado por covariantes demográficas y puntaje basal, fue significativo a los tres meses (-13.13 (5.62), $p < 0.05$) pero no a las dos semanas (-9.63 (5.62), $p > 0.05$).

Tabla 5.8: Modelos de efectos mixtos de las mediciones clínicas longitudinales (hasta tres meses de mantenimiento) incluyendo grupo de puntaje basal y medidas demográficas como covariantes.

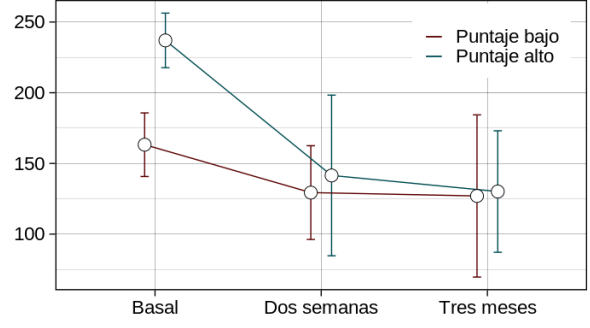
	Mediciones clínicas			
	VAS	CCQ-G	CCQ-N	BIS-11
	(1)	(2)	(3)	(4)
Fase(T1)	−0.450 (0.853)	−33.875* (17.667)	−28.750* (14.780)	−9.625* (5.617)
Fase(T2)	−0.450 (0.853)	−36.250** (17.667)	−23.875 (14.780)	−13.125** (5.617)
Grupo(Mediana)	6.648*** (0.858)	83.286*** (22.555)	66.292*** (18.198)	21.010*** (7.120)
Edad	0.079** (0.037)	1.738 (1.145)	1.133 (0.993)	−0.109 (0.396)
Sexo(F)	−1.105* (0.663)	−19.678 (19.923)	7.937 (17.769)	−10.465 (6.459)
Educación	−0.145* (0.087)	−2.435 (2.915)	−2.665 (2.291)	−1.075 (0.836)
FaseT1:GroupMed>	−5.048*** (1.207)	−61.625** (24.985)	−26.250 (20.901)	−8.250 (7.943)
FaseT2:GroupMed>	−6.188*** (1.207)	−70.625*** (24.985)	−44.875** (20.901)	−5.000 (7.943)
Constante	−0.326 (1.805)	129.207** (52.017)	114.915** (46.079)	77.950*** (16.748)
Observaciones	48	48	48	48
Crit. Inf. Akaike	202.470	446.484	434.167	357.308
Crit. Inf. Bayesiano	223.053	467.067	454.750	377.891

Nota:

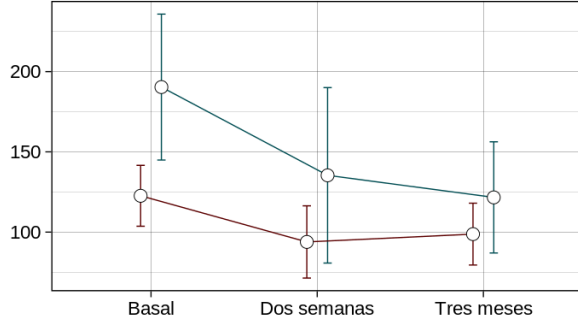
*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01



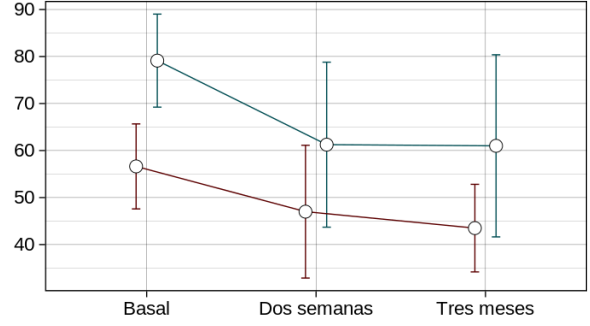
(a) VAS



(b) CCQ-G



(c) CCQ-N



(d) BIS-11

Figura 5.9: Puntajes de mediciones clínicas (basales, tratamiento y mantenimiento) separados por la mediana basal grupal

5.3.2 Topología de redes

Para los análisis longitudinales, se utilizó el mismo nivel de umbral de τ que los análisis previos y la misma submuestra de los sujetos que completaron los tres meses de mantenimiento.

En las métricas topológicas generales de conectividad observamos que el efecto obtenido a las dos semanas de tratamiento se mantiene después de los meses de mantenimiento (Figura 5.10).

Explorando los modelos de efectos mixtos encontramos que para la densidad de conexiones el coeficiente obtenido a las dos semanas de tratamiento (-0.007 (0.001), $p < 0.01$) fue idéntico a los tres meses de mantenimiento (-0.007 (0.001), $p < 0.01$). En la fuerza de las conexiones, posterior a la disminución de fuerza a las dos semanas de tratamiento (-0.75 (0.1), $p < 0.01$), a los tres meses se encontró también una disminución significativa en comparación con la medición basal (-0.7 (0.1), $p < 0.01$) como se refleja en la tabla 5.13. Aunque hay un ligero aumento entre la medición post-tratamiento y post-mantenimiento (T2-T1), en la medición post-hoc esta diferencia no fue significativa

(0.048 (0.082), $Z = 0.578$, $p > 0.83$). Para esta misma medición el modelo arrojó una diferencia significativa entre el sexo, donde las mujeres mostraban una menor fuerza en las conexiones de sus redes que los hombres (-0.402 (0.181), $p < 0.05$).

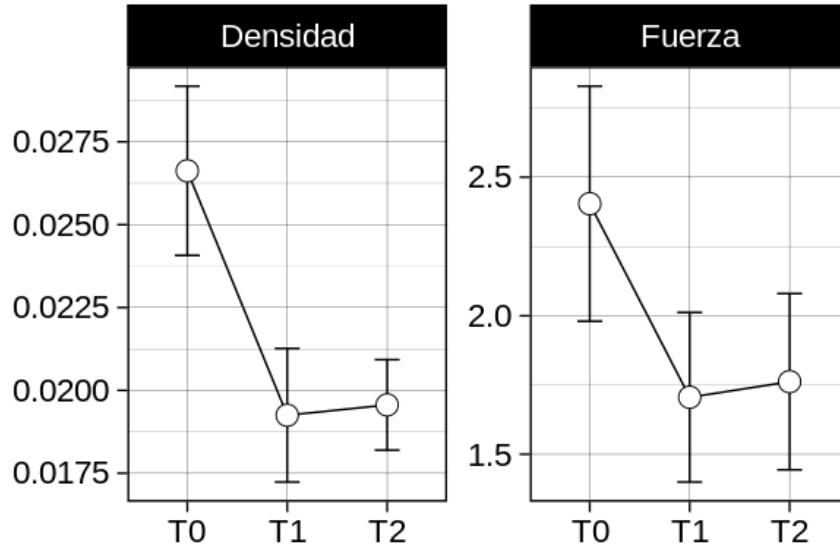


Figura 5.10: Medidas de densidad y fuerza de red de pacientes con adicción en la fase basal (T0), después de dos semanas tratamiento real (T1) y de tres meses de mantenimiento (T2)

En cuanto a la eficiencia, en los modelos encontramos una disminución significativa a las dos semanas de tratamiento en la eficiencia local (-0.038 (0.008), $p < 0.001$) y global (-0.055 (0.006), $p < 0.01$), que se mantuvo constante después de los tres meses de mantenimiento (eficiencia local, -0.037 (0.009), $p < 0.01$; eficiencia global, -0.056 (0.007), $p < 0.01$). De la misma forma que la fuerza, encontramos una disminución en la eficiencia local en mujeres en comparación con los hombres (-0.032 (0.016), $p < 0.05$). Con la eficiencia global la edad resultó ser una covariante significativa con coeficiente negativo (-0.002 (0.001), $p < 0.05$).

En la longitud de camino característica encontramos un aumento a las dos semanas de tratamiento (0.778 (0.076), $p < 0.01$), aunque este fue acompañado también de un incremento en el agrupamiento (0.01 (0.007), $p < 0.01$). A los tres meses de mantenimiento el largo de camino se mantuvo aumentado en comparación con la medición basal (0.563 (0.08), $p < 0.01$), pero una disminución en comparación con la fase anterior demostrado en los análisis post-hoc (-0.215 (0.06), $Z = -3.5$, $p < 0.01$).

El coeficiente de agrupamiento, aunque no tuvo cambios significativos a las dos semanas de tratamiento (0.01 (0.007), $p > 0.05$), mostró un incremento significativo a la fase basal (0.021 (0.008), $p < 0.01$) pero no significativo en relación a la fase de tratamiento

Tabla 5.9: Modelos de efectos mixtos de medidas de topología de red en la fase abierta del proyecto (dos semanas de tratamiento; tres meses de mantenimiento) con medidas demográficas como covariantes

	Variables dependientes			
	Densidad	Fuerza	E.Local	E.Global
	(1)	(2)	(3)	(4)
Fase(T1)	−0.007*** (0.001)	−0.753*** (0.101)	−0.038*** (0.008)	−0.055*** (0.006)
Fase(T2)	−0.007*** (0.001)	−0.706*** (0.107)	−0.037*** (0.009)	−0.056*** (0.007)
VAS	0.00001 (0.0001)	−0.006 (0.017)	0.001 (0.001)	−0.0002 (0.001)
BIS-11	−0.00001 (0.00002)	−0.003 (0.003)	−0.0005 (0.0003)	−0.00002 (0.0002)
Sexo(F)	−0.001 (0.001)	−0.402** (0.181)	−0.032** (0.016)	−0.006 (0.013)
Edad	−0.0001 (0.0001)	−0.007 (0.010)	0.001 (0.001)	−0.002** (0.001)
Educación	−0.0001 (0.0001)	−0.019 (0.023)	−0.0005 (0.002)	−0.002 (0.002)
Constante	0.033*** (0.003)	3.217*** (0.511)	0.371*** (0.044)	0.324*** (0.035)
Observaciones	48	48	48	48
Crit. Inf. Akaike	−339.713	70.138	−127.965	−150.759
Crit. Inf. Bayesiano	−321.001	88.850	−109.253	−132.046

Note:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

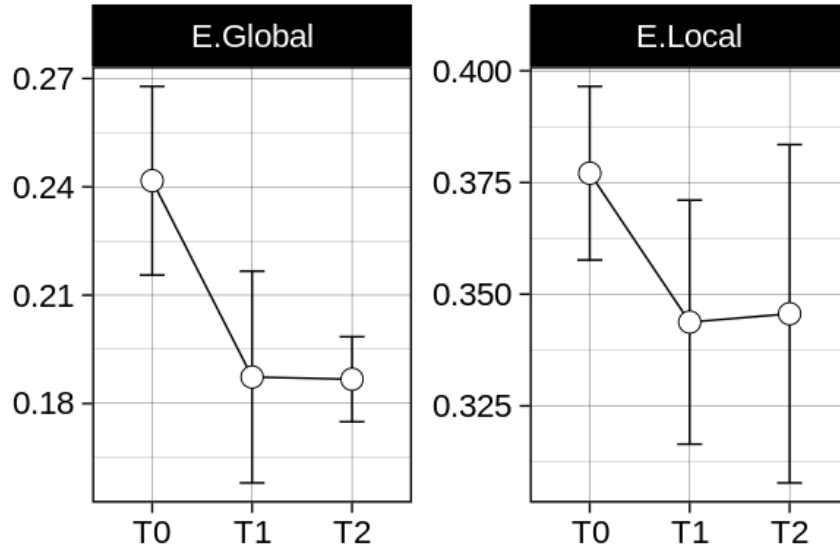


Figura 5.11: Medidas de eficiencia global y local de red en pacientes con adicción en la fase basal (T0), después de dos semanas de tratamiento real (T1) y tres meses de mantenimiento (T2)

(0.01 (0.006), $Z = 1.883$, $p > 0.05$).

Por su parte, la métrica de mundo pequeño mostró un aumento significativo a las dos semanas de tratamiento (1.465 (0.098), $p < 0.01$) y a los tres meses de mantenimiento pero en menor magnitud (1.219 (0.105), $p < 0.05$). La diferencia entre el tratamiento y el mantenimiento resultó significativo en el análisis post-hoc (-0.245 (0.776), $Z = -3.163$, $p < 0.01$).

La edad fue una covariante significativa positiva tanto para el coeficiente de agrupamiento (0.003 (0.001), $p < 0.05$) como para el escalar de mundo pequeño (0.035 (0.016), $p < 0.05$).

Tabla 5.10: Modelos de efectos mixtos de métricas de mundo pequeño en fase abierta del proyecto (dos semanas de tratamiento; tres meses de mantenimiento) con medidas demográficas como covariantes

	Variables dependientes		
	L.Camino	C.Agrupamiento	MundoP.
	(1)	(2)	(3)
Fase(T1)	0.778*** (0.076)	0.010 (0.007)	1.465*** (0.098)
Fase(T2)	0.563*** (0.081)	0.021*** (0.008)	1.219*** (0.105)
VAS	0.014 (0.013)	0.0005 (0.001)	0.004 (0.017)
BIS-11	-0.003 (0.003)	-0.0004 (0.0003)	-0.005 (0.003)
Sexo(F)	0.051 (0.168)	-0.028 (0.024)	-0.295 (0.294)
Edad	0.016* (0.009)	0.003** (0.001)	0.035** (0.016)
Educación	0.025 (0.022)	0.001 (0.003)	-0.004 (0.038)
Constante	3.127*** (0.464)	0.247*** (0.065)	3.212*** (0.793)
Observaciones	48	48	48
Crit. Inf. Akaike	51.414	-126.502	78.670
Crit. Inf. Bayesiano	70.126	-107.790	97.382

Nota:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

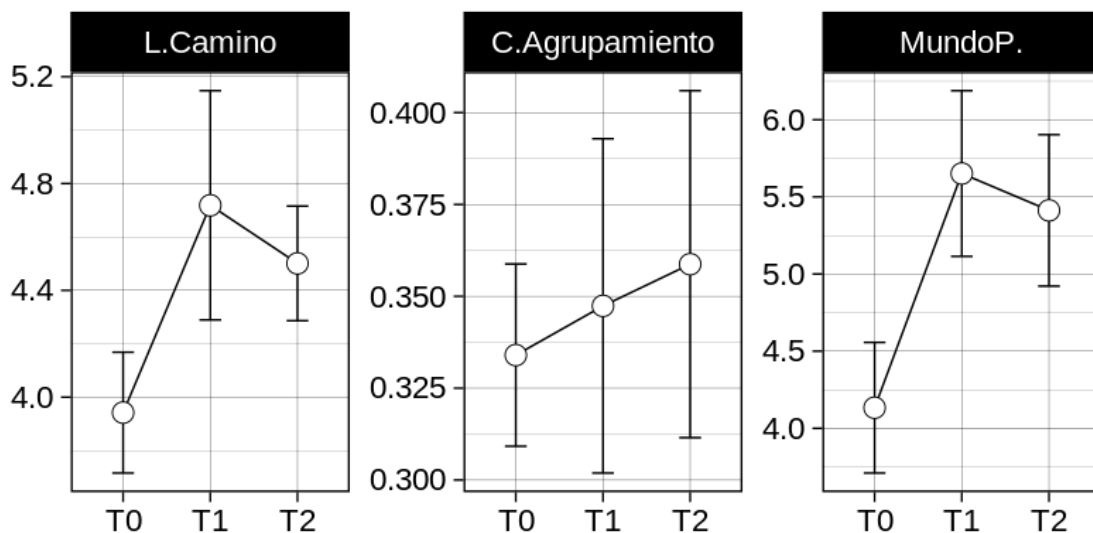


Figura 5.12: Métricas de mundo pequeño de pacientes con adicción en fase basal (T0), después de dos semanas tratamiento (T1) y tres meses de mantenimiento (T2)

5.4 Fase abierta (6 meses)

5.4.1 Clínica

Para explorar los cambios a seis meses de mantenimiento limitamos la muestra solamente a los 11 sujetos que completaron todas las fases experimentales y mediciones clínicas. En la tabla 5.11 se reportan los puntajes clínicos para cada medición por fase: basal (T0); tratamiento a dos semanas (T1); mantenimiento a tres (T2) y a seis meses (T3).

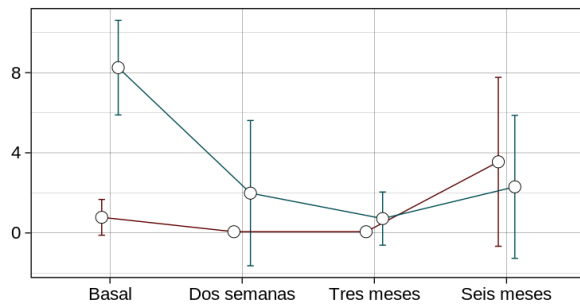
Tabla 5.11: Mediciones clínicas longitudinales (Basales: T0; Tratamiento: T1; Mantenimiento a tres meses: T2; Mantenimiento a seis meses: T3)

	T0 (N=11)	T1 (N=11)	T2 (N=11)	T3 (N=11)
VAS	4.9 ± 4.3	1.1 ± 2.8	0.4 ± 1.0	2.6 ± 3.6
CCQG	205.1 ± 39.7	136.5 ± 53.1	125.5 ± 50.5	155.7 ± 67.2
CCQN	169.0 ± 52.7	121.5 ± 52.1	113.1 ± 35.1	112.3 ± 36.1
BIS11	71.9 ± 14.4	55.4 ± 16.2	53.2 ± 12.4	57.9 ± 17.3

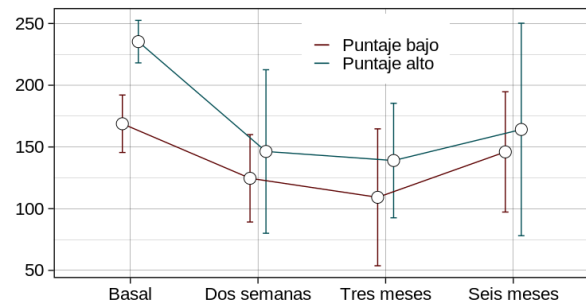
Al visualizar gráficamente los cambios clínicos longitudinales en estos 11 sujetos, pudimos notar que el puntaje tuvo un ligero aumento en la última medición en contraste con las anteriores en varias de las mediciones, aún manteniéndose por debajo del puntaje basal (Fig 5.13).

En cuanto al *craving*, los modelos de efectos mixtos demostraron una interacción entre la 3ra fase experimental y el grupo de puntaje basal en la escala visual análoga, donde los sujetos expresaron un incremento en *craving* comparado a la medición anterior. Esta diferencia fue mayor en quienes habían empezado con un nivel basal bajo (-8.078 (1.93), $p < 0.01$). Encontramos la misma interacción en la versión *Now* del CCQ, donde los que tenían un *craving* inicial alto siguieron disminuyendo mientras que los del otro grupo expresaron un aumento en su puntaje (-70.63 (29.42), $p < 0.05$). La versión General mostró un empeoramiento similar en ambos grupos, por lo que la interacción fue no significativa (-47.97 (34.8), $p > 0.05$).

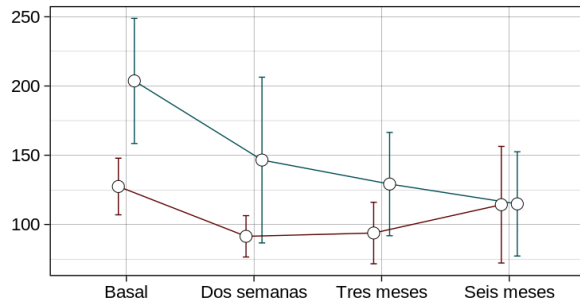
En la medición de impulsividad encontramos un patrón similar: una interacción significativa (-20.53 (9.84), $p < 0.05$) donde mientras que el grupo de puntaje basal alto se mantuvo en niveles similares a la medición anterior el grupo de puntaje bajo demostró un incremento en sus niveles de impulsividad volviendo a niveles similares a los anteriores al tratamiento (tabla 5.12).



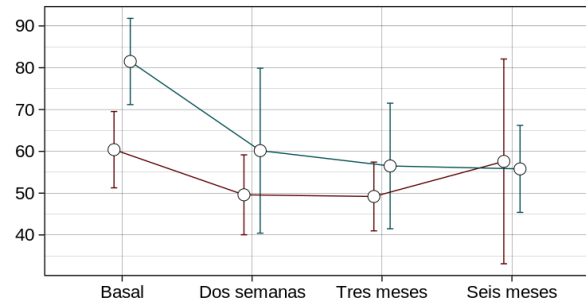
(a) VAS



(b) CCQ-G



(c) CCQ-N



(d) BIS-11

Figura 5.13: Puntajes de mediciones clínicas basales, a dos semanas de tratamiento, tres y seis meses de mantenimiento separados por la mediana basal grupal

Tabla 5.12: Modelos de efectos mixtos de mediciones longitudinales (basales, dos semanas de tratamiento, tres meses y seis meses de mantenimiento) con grupo de puntaje basal y medidas demográficas como covariantes.

	Mediciones clínicas			
	VAS	CCQ-G	CCQ-N	BIS-11
	(1)	(2)	(3)	(4)
Fase(T1)	-0.720 (1.422)	-44.200* (25.695)	-36.000* (21.721)	-10.800 (7.269)
Fase(T2)	-0.720 (1.422)	-59.600** (25.695)	-33.600 (21.721)	-11.200 (7.269)
Fase(T3)	2.130 (1.422)	-23.200 (25.695)	-18.200 (21.721)	-2.800 (7.269)
Grupo(Mediana)	7.953*** (1.445)	103.218*** (32.135)	82.065*** (25.469)	21.272** (9.279)
Edad	0.106** (0.050)	3.329** (1.380)	0.696 (1.002)	-0.206 (0.421)
Sexo(F)	0.699 (1.477)	11.717 (35.627)	-10.510 (27.067)	-7.222 (10.813)
Educación	-0.249* (0.140)	-5.823 (3.667)	-4.351 (2.840)	-1.994* (1.100)
FaseT1:GrupoMed>	-5.543*** (1.925)	-44.800 (34.791)	-21.167 (29.410)	-10.533 (9.843)
FaseT2:GrupoMed>	-6.813*** (1.925)	-36.733 (34.791)	-40.900 (29.410)	-13.800 (9.843)
FaseT3:GrupoMed>	-8.078*** (1.925)	-47.967 (34.791)	-70.633** (29.410)	-20.533** (9.843)
Constante	-0.410 (2.717)	95.177 (67.908)	154.671*** (53.061)	94.598*** (19.726)
Observaciones	44	44	44	44
Crit. Inf. Akaike	203.268	397.696	385.241	315.496
Crit. Inf. Bayesiano	226.463	420.891	408.436	338.690

Nota:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

5.4.2 Topología de redes

Para la evaluación a los seis meses longitudinal, utilizamos una submuestra de únicamente los sujetos que completaron la segunda fase de mantenimiento y el mismo nivel de τ que en análisis anteriores.

A los seis meses de mantenimiento observamos una disminución significativa en comparación con los niveles basales en la densidad (-0.013 (0.002), $p < 0.01$) y fuerza de las conexiones (-1.139 (0.256), $p < 0.01$). La edad fue una covariante significativa para la densidad de la red en esta submuestra de 11 sujetos (0.001 (0.0004), $p < 0.01$) como se figura en la tabla 5.13.

Los análisis post-hoc demostraron que las diferencias en densidad entre la medición de mantenimiento y el resto de las mediciones fueron significativas (T3-T1, -0.005 (0.002), $Z = -2.98$, $p < 0.05$; T3-T2, -0.007 (0.002), $Z = -4.059$, $p < 0.001$). Para la medición de fuerza, estas diferencias fueron no significativas (T3-T1, -0.334 (0.240), $Z = -1.412$, $p > 0.05$; T3-T2, -0.514 (0.247), $Z = -2.081$, $p > 0.05$).

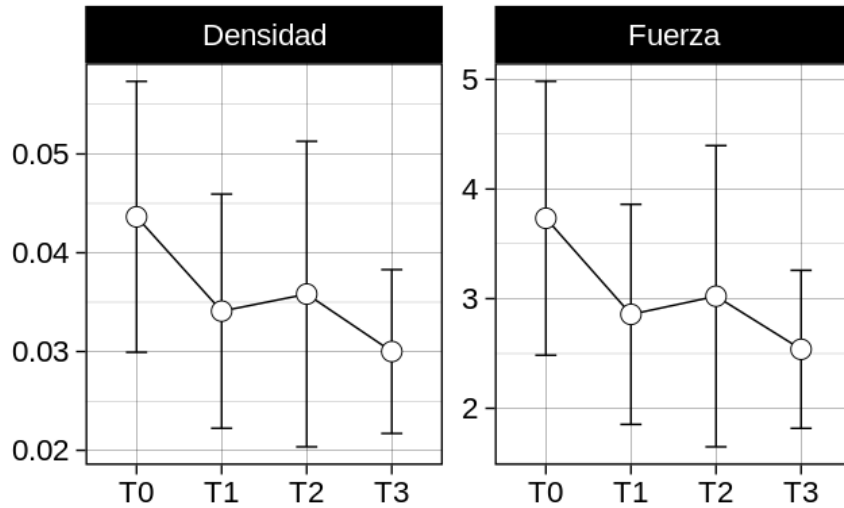


Figura 5.14: Medidas de densidad y fuerza de red en pacientes con adicción en mediciones basal (T0), a dos semanas de tratamiento (T1), tres meses (T2) y seis meses (T3) de mantenimiento

En la eficiencia local hubo una diferencia significativa a los seis meses de mantenimiento en comparación con la medición basal (-0.061 (0.014), $p < 0.01$) encontrada en el modelo de efectos mixtos, y con el resto de las mediciones en los análisis post-hoc (T3-T1, -0.039 (0.013), $Z = -2.97$, $p < 0.05$; T3-T2, -0.036 (0.014), $Z = -2.65$, $p < 0.05$). Aunque en la eficiencia global hallamos una diferencia significativa entre la última me-

dición post-mantenimiento y los niveles basales (-0.059 (0.008), $p < 0.01$), los análisis post-hoc no encontraron diferencias significativas de esta medición con el resto (T3-T1, -0.01 (0.007), $Z = -1.516$, $p > 0.05$; T3-T2, -0.006 (0.007), $Z = -0.804$, $p > 0.05$). Para ambas modalidades de eficiencia el sexo fue una covariante significativa en esta submuestra (eficiencia local, -0.149 (0.07), $p < 0.05$; eficiencia global, -0.124 (0.06), $p < 0.05$).

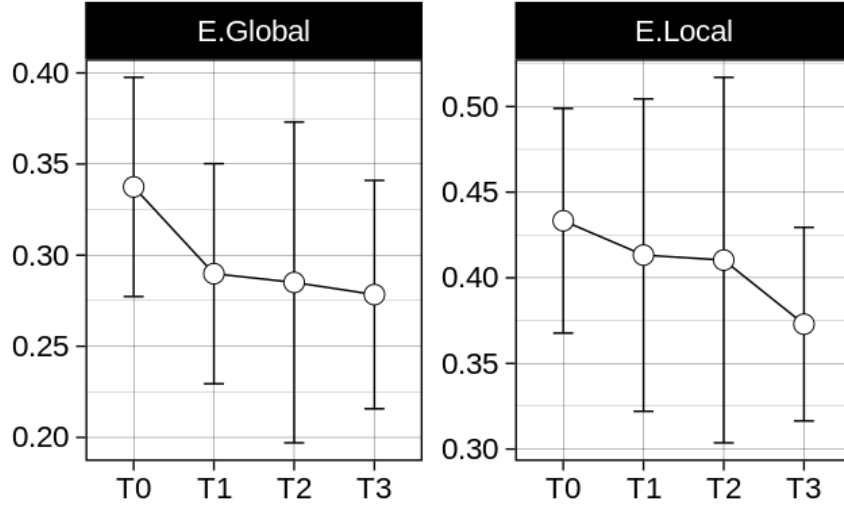


Figura 5.15: Medidas de eficiencia global y local de red en pacientes con adicción en mediciones basal (T0), a dos semanas de tratamiento (T1), tres meses (T2) y seis meses (T3) de mantenimiento

En la longitud de camino característica encontramos un patrón de aumento constante desde la medición basal hasta los seis meses post-mantenimiento (T1, 0.443 (0.054); T2, 0.41 (0.057); T3, 0.530 (0.049), todas $p < 0.01$), mas ninguna de las mediciones post-hocs entre mediciones resultó significativa (T3-T1, 0.083 (0.046), $Z = 1.807$, $p > 0.05$; T3-T2, 0.116 (0.047), $Z = 2.445$, $p > 0.05$). Tanto sexo (1.061 (0.544), $p < 0.05$) como edad (-0.042 (0.019), $p < 0.05$) fueron covariantes significativas para esta métrica topológica. En esta submuestra no se encontraron cambios significativos en el coeficiente de agrupamiento entre las fases de medición, pero si una diferencia relativa al sexo (-0.036 (0.016), $p < 0.05$) (tabla 5.14).

En la métrica de mundo pequeño observamos un aumento a los seis meses de mantenimiento (0.827 (0.149), $p < 0.01$). Los análisis post-hoc, por su parte, no demostraron diferencias significativas con la sesion post-tratamiento (-0.24 (0.132), $Z = -1.81$, $p > 0.05$) ni a los 3 meses de mantenimiento (0.148 (0.136), $Z = 1.09$, $p > 0.05$).

Tabla 5.13: Modelos de efectos mixtos de medidas de topología de red en las mediciones longitudinales (basales, dos semanas de tratamiento, tres meses y seis meses de mantenimiento) con medidas clínicas y demográficas como covariantes

	Variables dependientes			
	Densidad	Fuerza	E.Local	E.Global
	(1)	(2)	(3)	(4)
Fase(T1)	−0.008*** (0.002)	−0.805*** (0.280)	−0.022 (0.016)	−0.048*** (0.008)
Fase(T2)	−0.007*** (0.002)	−0.630** (0.297)	−0.025 (0.016)	−0.053*** (0.009)
Fase(T3)	−0.013*** (0.002)	−1.139*** (0.256)	−0.061*** (0.014)	−0.059*** (0.008)
VAS	0.00005 (0.0002)	0.004 (0.033)	−0.0004 (0.002)	−0.0004 (0.001)
BIS-11	0.0001 (0.0001)	0.003 (0.008)	0.00001 (0.0004)	0.0001 (0.0002)
Sexo(F)	−0.020* (0.011)	−1.728* (1.023)	−0.149** (0.070)	−0.124** (0.060)
Edad	0.001** (0.0004)	0.059 (0.037)	0.005** (0.003)	0.005** (0.002)
Educación	0.001 (0.001)	0.043 (0.104)	0.003 (0.007)	0.003 (0.006)
Constante	0.001 (0.021)	0.805 (2.020)	0.206 (0.135)	0.129 (0.111)
Observaciones	44	44	44	44
Crit. Inf. Akaike	−211.436	132.447	−67.334	−104.130
Crit. Inf. Bayesiano	−191.810	152.074	−47.708	−84.504

Nota:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Tabla 5.14: Modelos de efectos mixtos de métricas de pequeño mundo en las mediciones longitudinales (basales, dos semanas de tratamiento, tres meses y seis meses de mantenimiento) con medidas clínicas y demográficas como covariantes.

	Variables dependientes		
	L.Camino	C.Agrupamiento	MundoP.
	(1)	(2)	(3)
Fase(T1)	0.443*** (0.054)	0.006 (0.009)	1.117*** (0.162)
Fase(T2)	0.410*** (0.057)	0.008 (0.010)	0.728*** (0.172)
Fase(T3)	0.530*** (0.049)	-0.008 (0.009)	0.827*** (0.149)
VAS	0.004 (0.006)	-0.0001 (0.001)	0.004 (0.019)
BIS-11	-0.0001 (0.002)	-0.0003 (0.0003)	-0.003 (0.005)
Sexo(F)	1.067** (0.544)	-0.036** (0.016)	0.668 (0.436)
Edad	-0.042** (0.019)	0.001* (0.001)	-0.030* (0.016)
Educación	-0.011 (0.054)	-0.001 (0.002)	-0.030 (0.045)
Constante	4.763*** (0.997)	0.299*** (0.039)	4.971*** (0.915)
Observaciones	44	44	44
Crit. Inf. Akaike	30.801	-113.643	90.574
Crit. Inf. Bayesiano	50.427	-94.017	110.200

Nota:

*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

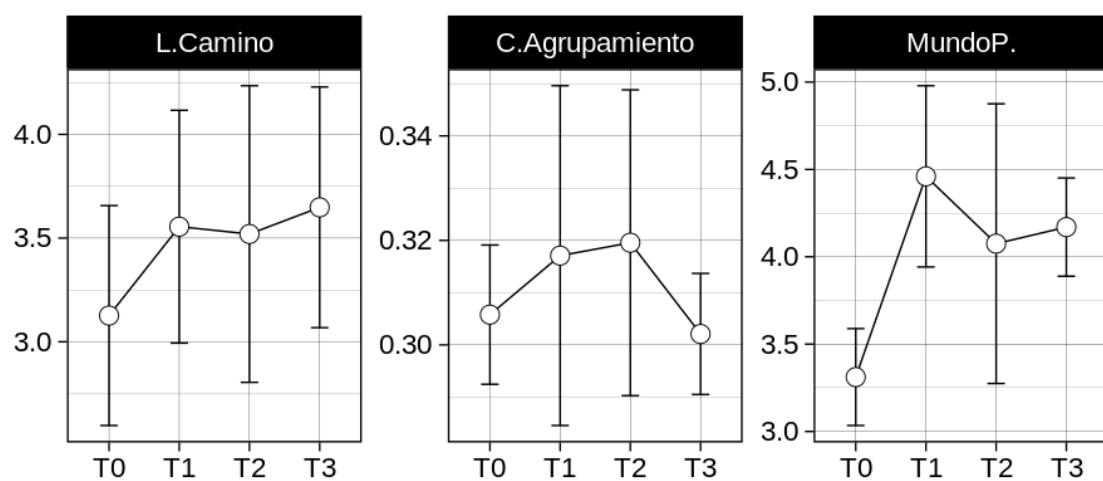


Figura 5.16: Métricas de mundo pequeño de pacientes con adicción en mediciones basal (T0), a dos semanas de tratamiento (T1), tres meses (T2) y seis meses (T3) de mantenimiento

6 | Conclusiones

6.1 Exploración con controles

En nuestro análisis preliminar de comparación de nuestra muestra de pacientes con adicción diagnosticada a la cocaína y controles independientes encontramos diferencias significativas entre ambas poblaciones y resultados similares a los reportados previamente por Z. Wang y col. (2015) en donde nuestros pacientes demostraron tener un cerebro en reposo hiperconectado. Aunque en el estudio de Z. Wang y col. (2015) los cerebros de los pacientes dependientes a sustancias eran además menor eficientemente conectados, tanto en las modalidades local y global de eficiencia, como en la métrica de mundo pequeño; nuestros controles resultaron tener medidas más altas en ambas modalidades de eficiencia a lo largo de los umbrales explorados. La métrica de mundo pequeño, por su parte, mostró un patrón consistente con el estudio anterior.

La incongruencia en los resultados de eficiencia entre los resultados podría deberse a la diferencia en metodología utilizada, específicamente la naturaleza de las redes exploradas (binarias vs ponderadas) y la estrategia de umbralización (Hallquist & Hillary, 2019).

El escalar de mundo pequeño, al ser una medición obtenida de la comparación entre los datos primarios y datos aleatorios generados a partir de estos, podría ser más resistente a estas variaciones derivadas de la metodología.

Esta métrica está relacionada a la eficiencia de comunicación tanto global como local (Latora & Marchiori, 2001). El reducido escalar de mundo pequeño en nuestros pacientes adictos podría sugerir entonces una comunicación inter-regional alterada que podría ser base de la pérdida de control cognitivo e inhibición característicos de la adicción. La paradoja de tener un cerebro hiperconectado pero una reducción en esta medida de eficiencia podría deberse a que la fuerza y densidad de conexión elevada sea una medida compensatoria a la comunicación disfuncional.

6.2 Fase cerrada

6.2.1 Mejoría clínica

En la parte de ensayo clínico del proyecto observamos una relación basal en ambas modalidades de la misma prueba (versiones *Now* y *General* del CCQ), y entre pruebas que medían lo mismo (VAS y CCQ-N; *craving* en el momento) lo que era de esperarse. Una vez pasadas las dos semanas de tratamiento, encontramos que la relación entre las variables de *craving* incrementó. Entre estas mismas medidas y la medición de impulsividad, donde en un principio no había relación alguna, surgió una moderada correlación. Esto podría ser un primer indicio del efecto del tratamiento.

Nuestros resultados clínicos fueron consistentes con estudios anteriores que demuestran una mejoría en la sensación de *craving* (medida por VAS) posterior a un tratamiento de estimulación magnética transcraneal sobre la corteza prefrontal dorsolateral (Politi y col., 2008; Terraneo y col., 2016). El mecanismo de acción involucrado en el tratamiento se basa en un fortalecimiento de la actividad neuronal prefrontal con base en la EMTr, funcionando como un apoyo a las funciones ejecutivas y apoyando la capacidad del paciente a controlar su manejo de impulsos hacia el consumo. Debido a la naturaleza integrativa de la conformación cerebral (Tononi y col., 1994), la estimulación prefrontal puede influir también a zonas estriatales interconectadas por el circuito frontoaccumbal influyendo también en el manejo de *craving* (Volkow y col., 2010).

Además del efecto de la membresía al grupo experimental, notamos un patrón de mejoría distinto relacionado al estado basal clínico de los pacientes antes del inicio al tratamiento en la medición de *craving* al momento (VAS y CCQ-N) que no había sido reportado en la literatura. El tratamiento fue más efectivo en estas mediciones (incluyendo el efecto de tratamiento habitual/placebo en aquellos participantes del grupo sham) en los sujetos que comenzaron la investigación con niveles más altos de *craving*. Los participantes que iniciaron la investigación con niveles clínicos basales más leves mostraron un patrón de cambio inverso, manteniéndose constantes o empeorando al pasar las dos semanas de tratamiento placebo. Aunque con estos resultados podemos inferir que la EMTr es mayormente efectiva como tratamiento para pacientes que presentan una severidad mayor en su condición de dependencia y se han visto resistentes a otras formas de tratamiento, nuestra investigación no nos permite suficiente entendimiento de la naturaleza de esta diferencia. Hipotetizamos que para aquellos pacientes que comienzan con una sintomatología leve, los efectos de la EMTr no son suficientes para producir una mejoría. Sería de utilidad explorar esta diferencia en efecto en futuras

investigaciones.

En nuestra exploración estadística observamos que la mejoría, controlando por grupo experimental y niveles basales clínicos (tanto de *craving* como de impulsividad) fue significativa en las mediciones de impulsividad y de *craving* por la escala visual análoga. En cuanto a las otras mediciones de *craving*, el cuestionario CCQ-N, a pesar de mostrar un patrón similar a la VAS y estar correlacionada con esta, no alcanzó los niveles de significancia estadística; el cuestionario CCQ-G, en cambio, mostró estar mayormente influenciada por los niveles de impulsividad que las demás escalas de *craving*. Podemos concluir con seguridad entonces que, controlando por los niveles basales clínicos, nuestro tratamiento de dos sesiones diarias de estimulación magnética transcraneal repetitiva por dos semanas es clínicamente efectivo en el manejo de *craving* e impulsividad en comparación con el tratamiento habitual.

6.2.2 Topología de redes

En los cambios de topología a las dos semanas de tratamiento pudimos observar, de la misma forma, un efecto significativo atribuible al tratamiento de estimulación magnética. En las medidas topológicas, con las dos semanas de estimulación transcraneal repetitiva, los pacientes mostraron una reducción en el costo de sus redes tanto en la cantidad de conexiones de las mismas (densidad) como la fuerza de estas. Este cambio no fue observable en aquellos participantes cuya estimulación fue simulada, quienes mostraron en cambio un incremento (aunque este no fue estadísticamente significativo).

En las mediciones de eficiencia, observamos un patrón similar en la medición de eficiencia global, donde la disminución de esta métrica es atribuible al tratamiento de estimulación. Aunque este resultado va en contra de nuestra hipótesis inicial y lo marcado en la literatura (Z. Wang y col., 2015) es consistente con lo hallado en nuestro análisis preliminar de comparación con una muestra de controles. Esta incongruencia puede deberse a diferencias metodológicas; Z. Wang y col. (2015) utilizaron redes binarias en su estudio y un umbralizaje de proporción. Por otro lado, Achard y Bullmore (2007) encontraron que la eficiencia aumenta monótonicamente como una función del costo de la red. En este caso, una disminución de la densidad y fuerza de las redes puede a su vez producir consecuentemente una reducción de la eficiencia, a lo que este efecto sobre la eficiencia podría estar más relacionado al efecto primario sobre el costo de la red que sobre la intervención prefrontal.

De igual forma que en el análisis transversal se encontró una inconsistencia en las medidas de eficiencia y la métrica de mundo pequeño, nuestros pacientes pertenecientes al grupo de estimulación real, a pesar de haber obtenido una disminución en sus medidas de eficiencia,

tuvieron un aumento en la cualidad de mundo pequeño de sus redes de conectividad atribuible al tratamiento de estimulación, mientras que los participantes que recibieron estimulación simulada mostraron un decremento en la misma medición.

Aunque estos resultados fueron obtenidos controlando por las mediciones clínicas, estas no fueron una covariante significativa. Del mismo modo, a pesar de que no podemos demostrar una relación entre la mejoría clínica y estos cambios en la topología funcional de las redes, nuestros hallazgos sugieren que los efectos del tratamiento por estimulación magnética transcraneal son a partir de los cambios producidos sobre la reorganización de las redes de conectividad funcional en reposo, específicamente la desaparición de conexiones redundantes y el aumento de la eficiencia en la comunicación de las conexiones restantes. Achard y Bullmore (2007) encontraron que la topología de la red, en específico la eficiencia de la misma, puede verse afectada por el bloqueo de receptores D2 a la cocaína. Además, la estimulación y fortalecimiento de las regiones prefrontales podrían tener efecto sobre las regiones interconectadas por el circuito frontoaccumbal y, a su vez, disminuir la hiperactividad en el sistema de recompensa observada en la dependencia a las sustancias (Volkow y col., 2010). Este apoyo a funciones ejecutivas características de la corteza prefrontal dorsolateral fácilmente podría ser la causa de la mejoría en el reporte de impulsividad. Los efectos indirectos sobre regiones estriatales, por su parte, serían los causantes de la disminución reportada en *craving*.

6.3 Fase abierta (mantenimiento)

Ningún estudio de la estimulación magnética transcraneal repetitiva como tratamiento a la adicción ha explorado los efectos de mantenimiento a largo plazo.

Terraneo y col. (2016) exploraron mantenimiento hasta a 3 semanas y, aunque Bollo-ni y col. (2016) exploraron los efectos posteriores a tres y seis meses, estas mediciones de seguimiento fueron sin contar con sesiones de EMTr de mantenimiento.

En las cuatro mediciones clínicas observamos que, aunque no hubo una mejoría con respecto a las dos semanas de tratamiento, la mejoría clínica se mantuvo constante con las sesiones semanales de mantenimiento. Sin embargo, al observar los cambios a los seis meses de mantenimiento nos encontramos con un ligero empeoramiento en comparación con T2 (tres meses de mantenimiento). Este empeoramiento fue principalmente en aquellos sujetos que comenzaron con puntajes basales bajos, volviendo a niveles basales o incluso peores (VAS). Para aquellos participantes que comenzaron con niveles clínicos altos y la efectividad del tratamiento fue mayor, este efecto de empeoramiento fue menor (VAS, CCQ-G) y en la

impulsividad fue inexistente. Esta diferencia en efecto de tratamiento confirma la disparidad encontrada en el análisis de la fase cerrada. Para los pacientes que no obtuvieron una mejoría significativa debida al tratamiento, el efecto terapéutico no prevalece y las sesiones de mantenimiento son improductivas. Para este tipo de población que no responde de la misma forma al tratamiento es necesario encontrar una modalidad de EMTr que sea efectiva antes de explorar los efectos a largo plazo.

Los estudios de topología funcional con análisis de teoría de grafos en la adicción son aún escasos; los análisis longitudinales en este tipo de muestras clínicas con esta metodología son inexistentes. Es por esto que nuestros análisis fueron de naturaleza exploratoria.

No hallamos un patrón claro en los cambios observados longitudinalmente en las métricas de topología. Similar que con las mediciones clínicas nos encontramos con un mantenimiento del efecto obtenido con el tratamiento tanto en el costo de las redes como en su eficiencia. En la cualidad de mundo pequeño observamos un ligero decremento que no fue significativo, por lo que el efecto también se mantuvo constante.

Sin embargo, cuando exploramos las mismas medidas posterior a los seis meses de mantenimiento observamos que hubo de nuevo una disminución en las medidas de densidad y de fuerza yendo incluso por debajo de los efectos obtenidos con el tratamiento. Lo mismo sucedió con la modalidad de eficiencia local, mas no global. En la métrica de mundo pequeño observamos un cambio de signo en el cambio comparado con el observado a los tres meses. Al explorar las métricas de topología de las que esta medida deriva, observamos que la longitud de camino vuelve a aumentar posterior a la medición de los tres meses y el coeficiente de agrupamiento disminuye a niveles basales. Algunos de estos efectos a largo plazo podrían deberse a cambios ocurridos por la neuroplasticidad del cerebro a causa de una estimulación constante y que no aparecen sino hasta después de los tres meses. Para la medida de mundo pequeño, por su parte, el cambio de signo puede ser producto de la interacción de el mismo reforzamiento observado en la longitud de camino —que puede haber ocurrido como causa de la disminución de la densidad— y la pérdida del efecto encontrada en el coeficiente de agrupamiento. Para poder comprender los mecanismos que subyacen estos cambios globales de red, un análisis a nivel nodal podría ser pertinente en futuras investigaciones.

6.4 Alcances y limitaciones

Aunque ya ha habido estudios anteriores que exploran la eficacia de la estimulación transcraneal repetitiva como un tratamiento efectivo para la dependencia a la cocaína, este es el

primero que explora por medio de un doble-ciego, con una muestra de más de 40 sujetos y además analiza los efectos neurobiológicos por medio de una exploración con base en imagen por resonancia magnética.

Nuestros resultados nos permiten defender la idea de que la EMTr es una posible alternativa de tratamiento para la dependencia a la cocaína en aquellos sujetos en los que el tratamiento cotidiano no es suficiente y que sus efectos clínicos pueden mantenerse a largo plazo por medio de sesiones semanales de mantenimiento. Sin embargo, sus efectos terapéuticos difieren según las características basales de los pacientes. La EMTr mostró una mayor eficacia en aquellos que comenzaban el tratamiento con una sintomatología mayor.

Entre nuestras limitaciones se encuentra el alto grado de deserción de nuestros pacientes, lo que influyó el tamaño de nuestra muestra en los análisis longitudinales. Las tasas de deserción fueron similares para ambos grupos experimentales, por lo que es difícil hacer inferencias sobre los motivos de abandono del estudio. Entre algunos de los motivos expresados extraoficialmente fueron la dificultad de horarios (las sesiones de estimulación eran disponibles solo en días hábiles y horario laboral), el conflicto con el trabajo y una pérdida de interés. Desafortunadamente para el presente proyecto no contamos con información suficiente sobre los motivos de deserción de los participantes.

Las diferencias en el tamaño de las muestras en los análisis longitudinales de mantenimiento es lo que podría haber afectado nuestra exploración topológica y dado lugar a la disimilitud encontrada en los efectos de algunas medidas en el mantenimiento a seis meses: el refuerzo de los efectos en algunas medidas y la regresión a estados basales en otras.

Similarmente, los hallazgos clínicos no fueron generalizables a lo largo de las distintas escalas utilizadas. Debido a que hubo un control de las variables demográficas en los modelos estadísticos, estas incongruencias entre medidas podrían deberse principalmente a las características psicométricas de las escalas en mayor medida que a las diferencias individuales de los participantes. A pesar del debate sobre la carencia de validez de contenido y predictiva de la VAS (Ekhtiari y col., 2019), fue con esta medición donde encontramos una mayor relación con la mejoría de la impulsividad y fue más claro el efecto del tratamiento. Nuestros sujetos comentaron a los aplicadores frecuentemente que no comprendían totalmente las preguntas de los cuestionarios CCQ.

Sería útil para futuras investigaciones utilizar medidas más objetivas para el *craving* y la recaída —como la medición del *craving* por medio de la exploración de actividad cerebral en una tarea de fMRI o el registro de consumo con tomas y análisis diarios de orina— ya que nuestra investigación se basa principalmente en mediciones auto-reportadas.

Los parámetros utilizados en nuestro paradigma de estimulación podrían ser mejores; específicamente la frecuencia de estimulación. Todos los estudios previos de EMTr como tratamiento para la dependencia a cocaína utilizaron frecuencias mayores (>10 Hz). Una de las causas posibles de la diferencia en los efectos terapéuticos entre los pacientes de acuerdo a sus niveles basales clínicos podría deberse a que la frecuencia de estimulación de 5 Hz fue demasiado baja. Futuras investigaciones podrían explorar la diferencia entre frecuencias más altas de estimulación o ubicaciones distintas a la corteza prefrontal dorsolateral.

En la fase cerrada del proyecto el único efecto significativo de las variables demográficas que encontramos fue un ligero incremento del escalar de mundo pequeño de acuerdo a la edad. Estudios anteriores han demostrado que la cualidad de mundo pequeño puede verse afectada por la adultez (Achard & Bullmore, 2007). No obstante, en la fase abierta sí encontramos efectos demográficos, principalmente de edad y sexo, sobre algunas de las variables tanto clínicas como de topología. Aunque los resultados de Achard y Bullmore (2007) pueden explicar algunas diferencias debido a la edad sobre la topología, es necesario también tomar en cuenta la reducida muestra con la que contamos para los análisis longitudinales y la mínima cantidad de mujeres en esta submuestra (tres mujeres en la medición a tres meses y solo una en la medición a seis meses). Clínicamente observamos un mayor reporte de *craving* asociado a la edad de los participantes. Es importante controlar por estas diferencias demográficas para poder atribuir los efectos sobre las mediciones clínicas encontrados al tratamiento administrado y no a las diferencias individuales existentes. Para estudios posteriores, sería de utilidad tener una mayor paridad en el sexo en la muestra de estudio.

Nuestro trabajo deja las bases para continuar la exploración tanto de la estimulación magnética transcraneal como un tratamiento efectivo, así como sus efectos a largo plazo y la utilización de metodología de teoría de grafos para la investigación de bases biológicas de la adicción, su desarrollo y evolución. Los resultados sobre los diferentes patrones de mejoría de acuerdo a los puntajes basales dejan claro que el siguiente paso es explorar biomarcadores (ya sea clínicos o de neuroimagen) que propicien un mejor efecto del tratamiento.

Bibliografía

- Abraham, A., Pedregosa, F., Eickenberg, M., Gervais, P., Mueller, A., Kossaifi, J., ... Varoquaux, G. (2014). Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Front. Neuroinform.* 8, 14. doi:10.3389/fninf.2014.00014
- Achard, S. & Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.* 3(2), 0174-0183. doi:10.1371/journal.pcbi.0030017
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053. arXiv: arXiv:1011.1669v3
- 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. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02448.x
- 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. doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00230.x
- Avants, B., Epstein, C., Grossman, M. & Gee, J. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med. Image Anal.* 12(1), 26-41. doi:10.1016/J.MEDIA.2007.06.004
- 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. doi:10.3109/09540261.2011.618827
- Bassett, D. S. & Bullmore, E. T. (2009). Human brain networks in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.* 22(4), 340-347. doi:10.1097/WCO.0b013e32832d93dd
- 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). doi:10.1155/2014/815215

- 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. doi:10.1073/pnas.0911855107. 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. doi:10.2147/sar.s161206
- Bolloni, C., Panella, R., Pedetti, M., Frascella, A. G., Gambelunghe, 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. doi:10.3389/fpsy.2016.00133
- Bullmore, E. & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10(4), 312-312. doi:10.1038/nrn2618. 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.06.002
- 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). doi:10.1371/journal.pone.0006725
- Ciric, R., Wolf, D. H., Power, J. D., Roalf, D. R., Baum, G. L., Ruparel, K., ... Satterthwaite, T. D. (2017). Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *Neuroimage*, 154, 174-187. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.03.020
- 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.08.007. arXiv: NIHMS150003
- Cox, R. W. (1996). AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Comput. Biomed. Res.* 29(3), 162-173. doi:10.1006/CBMR.1996.0014
- de Reus, M. A. & van den Heuvel, M. P. (2013). Estimating false positives and negatives in brain networks. *Neuroimage*, 70, 402-409. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.066
- 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). doi:10.1016/j.neubiorev.2019.06.007

- Esteban, O., Birman, D., Schaer, M., Koyejo, O. O., Poldrack, R. A. & Gorgolewski, K. J. (2017). MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLoS One*, *12*(9), e0184661. doi:10.1371/journal.pone.0184661
- Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. I., Erramuzpe, A., ... Gorgolewski, K. J. (2019). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat. Methods*, *16*(1), 111-116. doi:10.1038/s41592-018-0235-4
- Fonov, V., Evans, A., McKinstry, R., Almlie, C. & Collins, D. (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *Neuroimage*, *47*, S102. doi:10.1016/S1053-8119(09)70884-5
- 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. doi:10.1038/nrn2201. arXiv: arXiv:1011.1669v3
- Garza-Villarreal, E. A., Chakravarty, M., Hansen, B., Eskildsen, S. F., Devenyi, G. A., Castillo-Padilla, D., ... Gonzalez-Olvera, J. J. (2017). The effect of crack cocaine addiction and age on the microstructure and morphology of the human striatum and thalamus using shape analysis and fast diffusion kurtosis imaging. *Transl. Psychiatry*, *7*(5), e1122-e1122. doi:10.1038/tp.2017.92
- Gaval-Cruz, M. & Weinshenker, D. (2009). Mechanisms of Disulfiram-induced Cocaine Abstinence: Antabuse and Cocaine Relapse. *Mol. Interv.* *9*(4), 175-187. doi:10.1124/mi.9.4.6
- 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.08.022. 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. doi:10.1038/nrn3119.Dysfunction. arXiv: arXiv:1507.02142v2
- Gorgolewski, K. J., Auer, T., Calhoun, V. D., Craddock, R. C., Das, S., Duff, E. P., ... Poldrack, R. A. (2016). The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments. *Sci. Data*, *3*, 160044. doi:10.1038/sdata.2016.44
- Gorgolewski, K., Burns, C. D., Madison, C., Clark, D., Halchenko, Y. O., Waskom, M. L. & Ghosh, S. S. (2011). Nipype: A Flexible, Lightweight and Extensible Neuroimaging Data Processing Framework in Python. *Front. Neuroinform.* *5*, 13. doi:10.3389/fninf.2011.00013

- Greve, D. N. & Fischl, B. (2009). Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*, 48(1), 63-72. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.06.060
- 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. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.066
- H. Patton, J., Stanford, M. & S. Barratt, E. (1995). Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 51: 768-774. doi:10.1002/1097-4679(199511)51:63.0.CO;2-1
- Hallquist, M. N. & Hillary, F. G. (2019). Graph theory approaches to functional network organization in brain disorders: A critique for a brave new small-world. *Netw. Neurosci.* 3(1), 1-26. doi:10.1162/netn.a_00054
- 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. doi:10.1016/j.brainres.2015.02.053
- Herwig, U., Schonfeldt-Lecuona, C., Wunderlich, A. P., von Tiesenhhausen, C., Thielscher, A., Walter, H. & Spitzer, M. (2001). The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res.* 108(2), 123-131.
- Hester, R. & Garavan, H. (2004). Executive Dysfunction in Cocaine Addiction: Evidence for Discordant Frontal, Cingulate, and Cerebellar Activity. *J. Neurosci.* 24(49), 11017-11022. doi:10.1523/JNEUROSCI.3321-04.2004
- 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. doi:10.1136/jme.2010.039966
- 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. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1
- Humphries, M. D. & Gurney, K. (2008). Network 'small-world-ness': A quantitative method for determining canonical network equivalence. *PLoS One*, 3(4). doi:10.1371/journal.pone.0002051
- 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. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.10.013. arXiv: NIHMS150003
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. & Smith, S. (2002). Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *Neuroimage*, 17(2), 825-841. doi:10.1006/NIMG.2002.1132
- 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. doi:23/21/7839[pil]
- 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. doi:10.1016/j.bpsc.2018.03.016
- Kearney-Ramos, T. E., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., Devries, W., George, M. S. & Hanlon, C. A. (2019). State-Dependent Effects of Ventromedial Prefrontal Cortex Continuous Thetaburst Stimulation on Cocaine Cue Reactivity in Chronic Cocaine Users. *Front. Psychiatry*, 10(May), 1-10. doi:10.3389/fpsy.2019.00317
- 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. doi:10.1016/j.biopsych.2010.11.022
- Koob, G. F. & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. doi:10.1038/npp.2009.110. arXiv: NIHMS150003
- Latora, V. & Marchiori, M. (2001). Efficient Behavior of Small-World Networks. *Phys. Rev. Lett.* 87(19), 198701. doi:10.1103/PhysRevLett.87.198701. 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. doi:10.1016/j.neulet.2009.05.038
- 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. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.037
- Maslov, S. & Sneppen, K. (2002). Specificity and stability in topology of protein networks. *Science* (80-.). 296(5569), 910-913. doi:10.1126/science.1065103. arXiv: 0205380 [cond-mat]
- McLellan, A. T., Lewis, D. C., O'Brien, C. P. & Kleber, H. D. (2000). Drug Dependence, a Chronic Medical Illness. *JAMA*, 284(13), 1689. doi:10.1001/jama.284.13.1689
- 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. doi:10.1515/ling.1995.33.1.123
- 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. doi:10.1103/PhysRevE.71.065103
- 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. doi:10.1093/brain/117.4.847
- 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. doi:10.1080/10550490802139283
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., ... Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665-678. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.006.Functional
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage*, 84, 320-341. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.08.048
- R Core Team. (2019). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Rachid, F. (2018). Neurostimulation techniques in the treatment of cocaine dependence: A review of the literature. *Addict. Behav.* 76(April 2017), 145-155. doi:10.1016/j.addbeh.2017.08.004
- 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. doi:10.1016/j.neulet.2016.06.049
- 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. doi:10.3389/fnhum.2016.00563
- 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. doi:10.4172/2329-6488.1000279. arXiv: 15334406

- Rojas, E., Real, T., García-Silberman, S. & Medina-Mora, M. E. (2011). Revisión sistemática sobre tratamiento de adicciones en México. *Salud Ment.* 34(4), 351-365.
- RStudio Team. (2018). RStudio: Integrated Development for R. Boston, MA: RStudio, Inc.
- Rubinov, M. & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Salvo G, L. & Castro S, A. (2013). Confiabilidad y validez de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) en adolescentes. *Rev. Chil. Neuropsiquiatr.* 51(4), 245-254. doi:10.4067/S0717-92272013000400003
- 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. doi:10.1001/archpsyc.63.3.324
- 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. doi:10.1111/adb.12346
- Solomon, R. L. & Corbit, J. D. (1978). An opponent-process theory of motivation. *Am. Econ. Rev.* 68(6), 12-24.
- Sparing, R., Buelte, D., Meister, I. G., Pauš, T. & Fink, G. R. (2008). Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum. Brain Mapp.* 29(1), 82-96. doi:10.1002/hbm.20360
- Steele, V. R., Ding, X. & Ross, T. J. (2018). *Addiction: Informing drug abuse interventions with brain networks*. doi:10.1016/b978-0-12-813838-0.00006-6
- 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. doi:20015457[pil]
- Suckling, J. & Nestor, L. J. (2017). The neurobiology of addiction: the perspective from magnetic resonance imaging present and future. *Addiction*, 112(2), 360-369. doi:10.1111/add.13474
- 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. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.11.011
- 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. doi:10.1016

- Tiffany, S. T., Singleton, E., Haertzen, C. A. & Henningfield, J. E. (1993). The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend.* 34(1), 19-28. doi:10.1016/0376-8716(93)90042-O
- 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.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Yuanjie Zheng, Egan, A., Yushkevich, P. A. & Gee, J. C. (2010). N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 29(6), 1310-1320. doi:10.1109/TMI.2010.2046908
- Varnava, A., Stokes, M. G. & Chambers, C. D. (2011). Reliability of the 'observation of movement' method for determining motor threshold using transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci. Methods*, 201(2), 327-332. doi:10.1016/j.jneumeth.2011.08.016
- 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. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00472.x
- Villatoro-Velázquez, J., Resendiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Bretón-Cirett, M., Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., ... Mendoza-Alvarado, L. (2017). *Encuesta Nacional de drogas*. Ciudad de México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
- 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. doi:10.1093/cercor/10.3.318
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., ... Swanson, J. M. (2010). Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *Neuroimage*, 49(3), 2536-2543. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.088
- 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. doi:10.1056/NEJMr1511480
- 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. doi:10.1038/mp.2014.58. 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. doi:10.1038/386830a0
- 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. doi:10.1523/JNEUROSCI.1544-06.2006
- 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. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.09.059
- Wang, J. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front. Syst. Neurosci.* 4 (June), 1-14. doi:10.3389/fnsys.2010.00016
- 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.04.015. arXiv: 15334406
- Watson, C. G. (2018). brainGraph: Graph Theory Analysis of Brain MRI Data.
- Watts, D. J. & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684), 440-442. doi:10.1038/30918
- 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. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.01.009
- 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. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.01.013
- 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. doi:10.1111/adb.12234
- 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. doi:10.1016/j.nicl.2018.03.016
- 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. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.10.015

Zhang, Y. [Yongyue], Brady, M. & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 20(1), 45-57. doi:10.1109/42.906424

Índice de figuras

2.1	Esquema del circuito de recompensa involucrado en los procesos de adicción. Adaptado de Koob y Volkow (2010). ABl, amígdala basolateral; AC, amígdala central; AMG, amígdala; ATC, área ventral tegmental; BNST, cama de la <i>stria terminalis</i> ; CRF, factor liberador de corticotropina; DA, dopamina; DS, estriado dorsal; Hippo, hipocampo; GP, globo pálido; GPd, globo pálido dorsal; GPv, globo pálido ventral; mPFC, corteza medial prefrontal; Nacc, núcleo accumbens; NE, norepinefrina; OFC, corteza orbitofrontal; SNc, <i>substantia nigra pars compacta</i> ; Thal, tálamo; VS, estriado ventral.	6
4.1	Diagrama de flujo de participantes	27
4.2	Linea de curso del tratamiento clínico de EMTr	29
5.1	Medidas de densidad y fuerza de redes de conectividad de los pacientes con adicción y controles bajo los distintos umbrales (valores de τ)	39
5.2	Medidas de eficiencia local y global de redes de conectividad de pacientes con adicción y controles bajo distintos umbrales (valores de τ)	39
5.3	Longitud de camino, coeficiente de agrupamiento y métrica de mundo pequeño en redes de conectividad de pacientes con adicción y controles bajo distintos umbrales (niveles de τ)	40
5.4	Correlación entre las medidas clínicas exploradas en la fase cerrada	42
5.5	Correlación entre las medidas clínicas exploradas en ambas mediciones de la fase cerrada del proyecto	43
5.6	Medidas de densidad y fuerza de redes en pacientes con adicción antes y después de dos semanas de tratamiento de EMTr	45

5.7	Medidas de eficiencia global y local de redes en pacientes con adicción antes y después de dos semanas de tratamiento de EMTr	46
5.8	Medidas de longitud de camino, coeficiente de agrupamiento y escalar de mundo pequeño de redes de pacientes con adicción antes y después de dos semanas de tratamiento de EMTr	46
5.9	Puntajes de mediciones clínicas (basales, tratamiento y mantenimiento) separados por la mediana basal grupal	51
5.10	Medidas de densidad y fuerza de red de pacientes con adicción en la fase basal (T0), después de dos semanas tratamiento real (T1) y de tres meses de mantenimiento (T2)	52
5.11	Medidas de eficiencia global y local de red en pacientes con adicción en la fase basal (T0), después de dos semanas de tratamiento real (T1) y tres meses de mantenimiento (T2)	54
5.12	Métricas de mundo pequeño de pacientes con adicción en fase basal (T0), después de dos semanas tratamiento (T1) y tres meses de mantenimiento (T2)	56
5.13	Puntajes de mediciones clínicas basales, a dos semanas de tratamiento, tres y seis meses de mantenimiento separados por la mediana basal grupal	57
5.14	Medidas de densidad y fuerza de red en pacientes con adicción en mediciones basal (T0), a dos semanas de tratamiento (T1), tres meses (T2) y seis meses (T3) de mantenimiento	59
5.15	Medidas de eficiencia global y local de red en pacientes con adicción en mediciones basal (T0), a dos semanas de tratamiento (T1), tres meses (T2) y seis meses (T3) de mantenimiento	60
5.16	Métricas de mundo pequeño de pacientes con adicción en mediciones basal (T0), a dos semanas de tratamiento (T1), tres meses (T2) y seis meses (T3) de mantenimiento	63

Índice de tablas

5.1	Datos demográficos entre pacientes con adicción y controles	38
5.2	Regresiones lineales múltiples de métricas de topología de red incluyendo sexo, edad y educación como covariantes	41
5.3	Medidas demográficas y clínicas de la fase cerrada del proyecto	42
5.4	Regresiones lineales multivariadas de mediciones clínicas con grupo de tratamiento como predictor y mediciones basales como covariantes	44
5.5	Modelos de efectos mixtos de medidas de topología de red en fase cerrada del tratamiento de EMTr, con sexo, edad y educación como covariantes	47
5.6	Modelos de efectos mixtos de métricas de mundo pequeño en la fase cerrada de tratamiento con sexo, edad y educación como covariantes	48
5.7	Mediciones clínicas longitudinales (Basales: T0; Tratamiento: T1; Mantenimiento: T2)	49
5.8	Modelos de efectos mixtos de las mediciones clínicas longitudinales (hasta tres meses de mantenimiento) incluyendo grupo de puntaje basal y medidas demográficas como covariantes.	50
5.9	Modelos de efectos mixtos de medidas de topología de red en la fase abierta del proyecto (dos semanas de tratamiento; tres meses de mantenimiento) con medidas demográficas como covariantes	53
5.10	Modelos de efectos mixtos de métricas de mundo pequeño en fase abierta del proyecto (dos semanas de tratamiento; tres meses de mantenimiento) con medidas demográficas como covariantes	55
5.11	Mediciones clínicas longitudinales (Basales: T0; Tratamiento: T1; Mantenimiento a tres meses: T2; Mantenimiento a seis meses: T3)	56

5.12	Modelos de efectos mixtos de mediciones longitudinales (basales, dos semanas de tratamiento, tres meses y seis meses de mantenimiento) con grupo de puntaje basal y medidas demográficas como covariantes.	58
5.13	Modelos de efectos mixtos de medidas de topología de red en las mediciones longitudinales (basales, dos semanas de tratamiento, tres meses y seis meses de mantenimiento) con medidas clínicas y demográficas como covariantes . .	61
5.14	Modelos de efectos mixtos de métricas de pequeño mundo en las mediciones longitudinales (basales, dos semanas de tratamiento, tres meses y seis meses de mantenimiento) con medidas clínicas y demográficas como covariantes. . .	62