



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

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

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

PRESENTA:
SOFÍA FERNÁNDEZ LOZANO

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

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
SARAE ALCAUTER SOLÓRZANO
INB, UNAM

ISRAEL VACA PALOMARES
FP, UNAM

MÉXICO, CDMX, 2018

1 – INTRODUCCIÓN

El abuso de drogas ilícitas es uno de los problemas de salud pública más importantes del país. El consumo de sustancias produce alteraciones plásticas en el cerebro que pueden desencadenar consecuencias graves para la salud y funcionalidad social de los consumidores. La estimulación magnética transcraneal (EMT) ha surgido como un posible tratamiento para manejar el craving, o deseo intenso hacia el consumo, y la sintomatología afectiva de la adicción, no obstante, son limitados aún los estudios que comprueben su eficacia clínica como tratamiento. Se propone en el presente proyecto, un estudio longitudinal doble ciego, donde se evalúen los efectos clínicos del tratamiento por EMT repetitiva (EMTr) así como los cambios longitudinales neuroplásticos por medio del análisis de neuroimagen funcional y el estudio de redes complejas.

2 – ANTECEDENTES

2.1 – ADICCIÓN A COCAÍNA

La adicción es una consecuencia patológica del aprendizaje sobre recompensas, donde se alteran las rutas meso-cortico-límbicas de la dopamina (Volkow, Koob, & McLellan, 2016). El término de adicción es usado para indicar la etapa más severa y crónica del trastorno por consumo de sustancias, donde hay una pérdida substancial de autocontrol (Volkow et al., 2016). En México se ha reportado un aumento en la prevalencia del 1.8% con respecto al consumo de cualquier droga para la población de 12 a 65 años, agregándose 100,000 personas como dependientes (de 450,000 el 2008 a 550,000 en el 2011) (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, & Secretaría de Salud, 2012). La adicción es entonces un trastorno recurrente que puede caracterizarse 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. Por lo que puede dividirse en tres estados: intoxicación, abstinencia y afecto negativo, y "craving" (antojo) (Koob & Volkow, 2010).

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). Existe una baja regulación de señalización de dopamina (DA) en regiones prefrontales del cerebro y sus circuitos asociados, afectando los

procesos ejecutivos (Goldstein & Volkow, 2012). Esto crea un desbalance que es crucial tanto para el desarrollo gradual del comportamiento compulsivo como para la asociada inhabilidad resistirse a las fuertes ansias por consumir o para seguir las decisiones de parar tomando la droga (Volkow et al., 2016). El craving es entonces, por estas características, un punto clave como enfoque para el tratamiento de las adicciones.

2.2 – TRATAMIENTO PARA LA ADICCIÓN A LA COCAÍNA

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

No obstante, la naturaleza crónica de la adicción hace que la recaída no sea solo posible, sino probable (National Institute on Drug Abuse, 2014). Estudios de seguimiento a 1 año postratamiento han encontrado que solo del 40-60% 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 actualmente un tratamiento farmacológico aprobado por la FDA (Administración de comida y drogas, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos para la dependencia a la cocaína. Los medicamentos utilizados comúnmente son los mismos que aquellos usados para tratar la epilepsia o los espasmos musculares, principalmente con el fin de aliviar la ansiedad y agitación resultantes de la adicción a la cocaína. Algunos de estos son: gabapentina, un anticonvulsivante análogo a GABA; modafinilo, promueve el estado de alerta inhibiendo de la recaptura de dopamina; topiramato, anticonvulsivante que alivia la agitación; vigabatrina, antiepiléptico usado para el craving inhibiendo el catabolismo de GABA; baclofeno, relajante muscular agonista de GABA (Volkow, 2007).

De todos los medicamentos usados para tratar la adicción a la cocaína, disulfiram es el que ha tenido más resultados exitosos consistentes (Volkow, 2007). Usualmente utilizado como tratamiento a la adicción al alcohol por medio de la inducción de una reacción adversa al alcohol, disulfiram también ha sido prescrito para desalentar el uso de la cocaína. Aún no se conoce

específicamente como funciona, pero sus efectos pueden estar relacionados a su capacidad de inhibir una enzima que convierte a la dopamina en noradrenalina. Sin embargo, no es efectivo para todas las personas, ya que se ha visto que ciertas variaciones genéticas influyen en la efectividad del tratamiento. (Gaval-Cruz & Weinshenker, 2009; Volkow, 2007).

2.2.2 – Tratamiento comportamental

Junto al tratamiento farmacológico, usualmente se lleva a cabo un abordaje comportamental por medio de psicoterapia y consejería. Entre los modelos más utilizados dentro de estas áreas están: la psicoterapia cognitivo-conductual, donde el paciente aprende a identificar y corregir comportamientos problemáticos aplicando una serie de técnicas que pueden ser usadas para detener el abuso de la sustancia y abordar un los problemas que suelen ocurrir en conjunto; el manejo de contingencias, donde por medio de recompensas tangibles se refuerzan los comportamientos positivos como la abstinencia; intervención motivacional, es un abordaje de consejería donde se ayuda al paciente a resolver su ambivalencia acerca de comprometerse al tratamiento y parar el uso de la sustancia; y la terapia familiar conductual, que intenta abordar no solo el consumo de la droga, sino también los problemas en conjunto, como trastornos de conducta, maltrato infantil, depresión, conflictos familiares y desempleo (Volkow, 2018).

2.3 – ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA

A pesar de ser originalmente desarrollada como una herramienta diagnóstica, la Estimulación magnética Transcraneal (EMT) puede modular, transitoria- o duraderamente la excitabilidad cortical por medio de la aplicación de pulsos electromagnéticos localizados (Horvath, Perez, Forrow, Fregni, & Pascual-Leone, 2011).

La EMT repetitiva (EMTr) es una variación de la EMT donde la estimulación es provista en varias sesiones con las mismas condiciones para crear excitación o inhibición a largo plazo en la corteza cerebral. En EMTr, las actividades eléctricas en el cerebro son influenciadas por los campos magnéticos. La inducción electromagnética generada por EMTr es indolora y pasa sin daño por la piel y el cráneo (Noohi & Amirsalari, 2016). Se ha demostrado que la EMTr puede perturbar la actividad neuronal por períodos que exceden la duración de la estimulación, por lo tanto, es una técnica de neuromodulación y produce cambios plásticos neuronales (Horvath et al., 2011).

EMTr sobre la Corteza Prefrontal (CPF) ha mostrado tener efectos moduladores en los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y mesoestriatales. Se encontró que la EMTr de alta frecuencia sobre la CPF inducía liberación subcortical de DA en el núcleo caudado (Strafella, Paus, Barrett, & Dagher, 2001). La EMTr sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC) izquierda modula la liberación de DA en las cortezas anterior cingulada (CAC) y orbitofrontal (COF) en el mismo hemisferio (Cho & Strafella, 2009). Sesiones repetidas de EMTr sobre la CPF son sugeridas para reducir el craving, búsqueda de drogas y, eventualmente, el consumo y recaída (Amiaz, Levy, Vainiger, Grunhaus, & Zangen, 2009).

Bellamoli y cols. realizaron una revisión de la literatura buscando protocolos de EMTr sobre el craving y consumo de nicotina, alcohol, y cocaína. Basados en la evidencia encontrada, concluyeron que la EMTr puede ser clasificada como probablemente efectiva en el tratamiento de la adicción (Bellamoli et al., 2014). Las características neuromoduladoras y los cambios plásticos observados como efecto de la EMTr la hacen factible como un tratamiento efectivo para alterar los circuitos involucrados en el craving de la adicción, lo que, por efecto, llevaría a la disminución de la recaída una mayor efectividad de tratamiento.

2.4 – CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN LA ADICCIÓN

Mucho de lo que actualmente se conoce sobre función cerebral ha venido de estudios donde se miden los cambios en actividad neuronal y conducta después de la administración de una tarea o estímulo, 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 (RS-RMf) ha emergido recientemente como una poderosa herramienta que permite medir la conectividad funcional (Biswal et al., 2010).

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

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 RMf por medio de tareas, donde muchas de estas tareas tienen que ver con la presentación de señales relacionadas con las drogas (Jasinska, Stein, Kaiser, Naumer, & Yalachkov, 2014).

Actualmente son pocos los estudios de conectividad funcional en estado de reposo en el campo de las adicciones, especialmente comparados con los que utilizan las técnicas anteriores.

Relacionado al abuso de la heroína, se ha encontrado alteraciones en la conectividad funcional entre regiones límbicas como el núcleo accumbens (NA), amígdala, núcleo caudado y regiones frontales, como la COF, y cíngulo (Ma et al., 2010; Tianye et al., 2015; J. Wang, Xinian, & Yong, 2010; R. Zhang et al., 2016).

Son también pocos los estudios que han reportado la conectividad funcional de reposo de adictos a la cocaína. En estos pacientes se ha observado una disminución en la conectividad del sistema mesocorticolímbico (MCL): entre el área tegmental ventral (ATV) y el NA y tálamo; entre la amígdala y la CPF medial, así como entre el hipotálamo y la CPF medio-dorsal. Esta disminución estaba negativamente relacionada con el tiempo de adicción (Gu et al., 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 (COF y estriado ventral); así como una conectividad negativa entre estas áreas y el giro medial posterior del cíngulo (Wilcox, Teshiba, Merideth, Ling, & Mayer, 2011).

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

Hu y cols. 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 estriatal-anterior prefrontal/orbital y una disminución de la conectividad estriatal-dorsal anterior cingulada (Hu, Salmeron, Gu, Stein, & Yang, 2015).

Los primeros estudios de conectividad efectiva, en usuarios con abstinencia de cocaína se ha encontrado mayor conectividad del ATV al NA, hipocampo y CFM y una menor conectividad de la CFM al ATV y del NA a la CFM. A las 72 horas de abstinencia, los fumadores de cocaína presentaron conexiones causales (dirigidas) hacia regiones límbicas, mediales y frontales del sistema MCL que no se presentaron en los controles (Ray et al., 2017; Ray, Di, & Biswal, 2016).

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 – TEORÍA DE GRAFOS

La teoría de grafos es un nuevo enfoque que ha venido tomando fuerza en el campo de las neurociencias como una forma de describir comprensivamente la red de elementos y conexiones que forman el cerebro humano. Un grafo es una representación de una red. Consiste en un conjunto de vértices o nodos y un conjunto de "edges" o conexiones. La presencia de un edge entre dos nodos indica la presencia de algún tipo de interacción o conexión (Stam & Reijneveld, 2007). Tanto redes estructurales como funcionales pueden ser exploradas usando teoría de grafos; las métricas de la red pueden ser computadas para extraer las características de la topología del grafo, las cuales pueden entonces compararse entre individuos o grupos de sujetos (Bullmore & Sporns, 2009; Sporns, 2011).

Se ha apreciado que muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos pueden ser descritos como síndromes de desconectividad. Una aplicación de la teoría de grafos en este contexto podría ser el proveer nuevas medidas para cuantificar diferencias entre grupos de pacientes y grupos apropiados de comparación (Bullmore & Sporns, 2009).

2.5.1 – Medidas topográficas

2.5.1.1 – Costo: el número de conexiones de cada nodo (grado de conectividad). El grado medio de todos los nodos refleja la densidad de la red.

2.5.1.2 – Medidas de segregación: el coeficiente de agrupamiento (γ , la fracción de sus nodos vecinos que son vecinos entre sí), el coeficiente medio de agrupamiento y la eficiencia local (media inversa de la longitud de camino más corto).

2.5.1.3 – Medidas de integración: el largo de camino característico (λ , media de longitud de caminos más cortos) y eficiencia global (media del inverso de la longitud de camino más corto).

4.7.2.4 – Escalar de pequeño mundo: obtenida al comparar el coeficiente de agrupamiento y el largo de camino característico entre la red y una red aleatoria del mismo número de nodos y densidad.

2.5.2 Teoría de grafos en la adicción

La aplicación de teoría de grafos empieza a ser aplicada en el campo de las adicciones, tanto conductuales: el juego patológico (Tschernegg et al., 2013) y el uso adictivo del internet (Hong et al., 2013; Wee et al., 2014), como adicciones a sustancias: dependencia al alcohol (Sjoerds et al., 2017), heroína (Liu et al., 2009), cocaína (Y. Zhang et al., 2018) y múltiples sustancias (Z. Wang et al., 2015) .

En las adicciones comportamentales, no se encontró ninguna diferencia significativa entre pacientes y controles comparando las métricas globales de red, principalmente los parámetros de pequeño mundo. A nivel nodal, los adictos al juego patológico mostraron un reducido coeficiente de agrupamiento en la corteza paracingulada y área motora suplementaria (SMA) izquierdas, así como un incremento en la intermediación de la corteza cingulada bilateral y SMA izquierda. Los sujetos adictos al internet tuvieron alteraciones en la centralidad, principalmente en el lóbulo parietal inferior y tálamo izquierdos y partes anteriores y mediales del giro cingulado derecho. (Hong et al., 2013; Tschernegg et al., 2013; Wee et al., 2014).

Se encontró que en pacientes alcohólicos, el coeficiente medio de agrupamiento reducía conforme aumentaba el consumo severo, de igual forma, el mayor tiempo de adicción fue asociado con una disminución en la eficiencia, grado y coeficiente de agrupamiento (Sjoerds et al., 2017). Los usuarios crónicos de heroína mostraron una escalar de pequeño mundo mucho más pequeña que los sujetos control y su grado de conectividad fue mayor en CAC, SMA, hipocampo, amígdala, ínsula, estriado y las partes dorsolateral y orbital del giro frontal inferior (Liu et al., 2009)] Los usuarios de drogas múltiples (con diagnóstico primario de dependencia a la cocaína), al ser comparados con sujetos sanos control se encontró una mayor conectividad funcional (mayor grado de conectividad y número de conexiones), una disminución en la eficiencia de comunicación y reducidas propiedades de pequeño mundo (Z. Wang et al., 2015).

Un estudio de conectividad funcional dinámica y análisis de grafos encontró una menor flexibilidad temporal (tendencia a interactuar con nodos fuera de la comunidad) y mayor diversidad espacio-temporal (interacciones uniformes con regiones de otra comunidad) en adictos a la cocaína comparados a sujetos control en distintas redes, incluyendo: saliencia, cíngulo-opercular, atención dorsal y ventral, y la red neuronal por defecto (*Default Mode Network*) (Y. Zhang et al., 2018).

3 – PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 – JUSTIFICACIÓN

Según la Sexta Encuesta Nacional de Adicciones 2011, hay incrementos en el uso de drogas ilícitas; una prevalencia del 1.8% con respecto al consumo de cualquier droga en el último año para la población de 12 a 65 años. Se agregaron 100,000 personas como dependientes (pasando de 450,000 en el 2008 a 550,000 en el 2011) (Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz et al., 2012). A pesar de que la marihuana es la droga ilícita de mayor consumo, en el proyecto se enfoca al abuso de cocaína, (la segunda de mayor consumo en el país) debido a su mayor efecto adictivo, observado en un mayor y más intenso craving; así como su impacto en la salud y funcionalidad social de sus usuarios, tanto a corto como largo plazo

El proyecto permitirá obtener información sobre las características de conectividad y topología de grafos de las redes en estado de reposo en la adicción, tanto en comparación con sujetos sanos, como los cambios longitudinales a corto y mediano plazo después de un tratamiento. Estos datos neurobiológicos medibles y observables, además de evaluar la efectividad clínica de la EMTr como tratamiento, al proveer información sobre los procesos patogénicos específicos asociados con la adicción, podrán fungir como biomarcadores.

3.2 – PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen cambios en las propiedades de las redes de conectividad funcional relacionados al craving en pacientes adictos a la cocaína después de un tratamiento con EMTr a 2 semanas?

3.3 – OBJETIVOS

General. Evaluar los cambios en conectividad cerebral medido con métricas de teoría de grafos y su relación con el craving después de un tratamiento con EMTr a 2 semanas en adictos a cocaína-crack.

Específico 1. Obtener las métricas topológicas de grafo de la red de conectividad en reposo de la etapa basal a las 2 semanas de tratamiento de EMTr.

Específico 2. Comparar las métricas topológicas de la red en estado de reposo entre grupos (estimulación real y estimulación sham).

Específico 3. Determinar los cambios longitudinales de las propiedades de la red y su relación con los cambios en craving.

3.4 – HIPÓTESIS

Hipótesis 1. Habrá una disminución en el craving relacionada al tratamiento de EMTr

Hipótesis 2. Los síntomas del craving serán menores en los sujetos del grupo de estimulación real que los del grupo de estimulación sham.

Hipótesis 3. La fuerza de conectividad y densidad habrán aumentado después del tratamiento de EMTr real a diferencia del sham.

Hipótesis 4. El largo de camino característico (*Characteristic Path Length*) habrá disminuido después del tratamiento de EMTr real a diferencia del sham.

Hipótesis 5. El coeficiente de agrupamiento (*Clustering Coefficient*) habrá aumentado después del tratamiento de EMTr real a diferencia del sham.

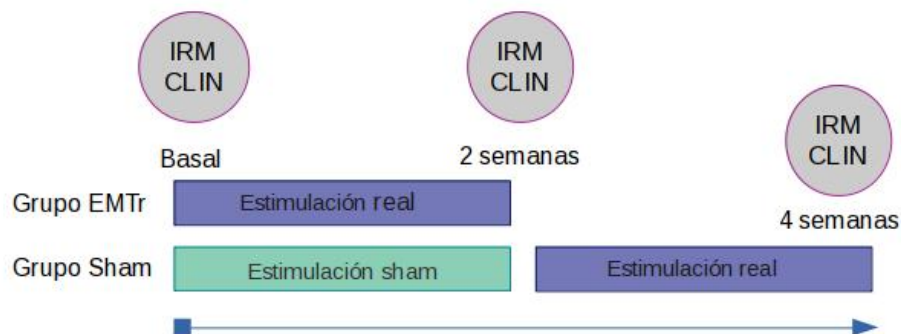
Hipótesis 6. La eficiencia de la red (local y global) habrá aumentado después del tratamiento de EMTr real a diferencia del sham.

Hipótesis 7. La escalar de pequeño (*small-world scalar*) mundo habrá aumentado después del tratamiento de EMTr real a diferencia del sham.

4 – MÉTODO

El trabajo fue desarrollado dentro del proyecto 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, del Dr. Eduardo A. Garza Villarreal de la Subdirección de Investigaciones Clínicas del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM).

Figura 1. Diseño del proyecto.



4.2 – MUESTRA

En el proyecto se utilizaron dos grupos conformados aleatoriamente: EMTr real y EMTr sham. Los sujetos del estudio a quienes se les aplicó la EMTr fueron tomados de la muestra del proyecto del INPRMF antes mencionado. La muestra de estimulación se planeó fuera de 40 sujetos en total, divididos en dos grupos de 20 sujetos. No obstante, esto se complicó debido al alto grado de deserción de los sujetos.

Los grupos de estimulación consistieron en: 1) Tratamiento real, a quienes se les estimuló la DLPFC, la región estándar utilizada actualmente para EMTr en adicciones; y 2) Sham (placebo), se les realizó el protocolo Sham de estimulación en DLPFC. Para este grupo, la bobina de estimulación se coloca en la posición determinada y se realiza el protocolo de estimulación sin estimulación magnética alguna. Por motivos de ética, este grupo duró solo 2 semanas, posteriormente los participantes tuvieron la opción de continuar en el protocolo de estimulación real.

4.3 – CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se siguieron los mismos criterios de selección que el proyecto del instituto, propuestos con la intención de homogeneizar la muestra de ambos grupos y disminuir la posibilidad de aparición de cualquier variable extraña.

4.3.1 – Criterios de inclusión

Todos los participantes, independientemente del grupo asignado, debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Tener una edad mínima de 18 y máxima de 50 años
- Ser usuario de cocaína durante al menos 2 años, con un uso promedio actual mínimo de 3 veces a la semana y, durante el último año, periodos de abstinencia continua menores a un mes.
- Poseer un nivel de lectura de al menos 6to año de primaria.
- Tener la capacidad de dar un consentimiento informado válido.
- Ser diestro.
- Tener un índice de masa corporal menor o igual a 30.
- En caso de que el sujeto sea femenino y en edad fértil, comprometerse a utilizar una forma médicamente aceptable de anticonceptivo y no quedar embarazada durante el estudio.

Los métodos considerados aceptables fueron: la píldora anticonceptiva o la preparación hormonal, DIU o depósito (anillo, inyección, implante), y/o algún método anticonceptivo de barrera (el diafragma, esponja espermicida o condón).

4.3.2 – Criterios de exclusión

Los participantes fueron excluidos del estudio si presentaron cualquiera de las siguientes características:

- 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.
- Marcapasos cardíacos, estimuladores neuronales, desfibrilador implantable, bomba de medicación implantada, líneas intracardiacas, enfermedad cardiaca aguda, implantes intracraneales (clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares o electrodos) o cualquier objeto metálico dentro o cerca de la cabeza que no se pueda eliminar de forma segura.
- Esquirlas de metal o proyectiles metálicos en la cabeza o cuerpo;

- Uso actual de cualquier droga de investigación o de cualquier medicamento con acción anti-proconvulsivante (como los antidepresivos tricíclicos o neurolépticos, que disminuyen el umbral convulsivo).
- Aumento de la presión intracraneal.
- Historia de esquizofrenia, trastorno bipolar, manía o hipomanía.
- Historia de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, eventos vasculares cerebrales o ataque isquémico transitorio, o cualquier afección cardíaca actualmente bajo atención médica.
- En mujeres, tener un potencial reproductivo y no utilizar una forma aceptable de anticoncepción, estar embarazadas o en lactancia.
- Cualquier historia de convulsiones.
- Dependencia actual (criterios DSM-5) a sustancias distintas a la cocaína o nicotina.
- Claustrofobia.
- Historia de infección por VIH o positivo a prueba de anticuerpos del VIH.

4.3.3 – Criterios de eliminación

Se suspendió la participación de todo aquel sujeto que durante el estudio:

- Expresa deseo de dejar de participar.
- Presente hallazgos radiológicos anormales que ameriten mayor atención fuera del estudio.
- Aparezcan síntomas psicóticos relacionados con el trastorno adictivo.
- Presente una elevación anormal de ánimo relacionada a la aplicación de la EMTr.

4.4 – INSTRUMENTOS

4.4.1 – Medidas de craving y recaída

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

- Cuestionario de Craving de la Cocaína, versión actual (Cocaine Craving Questionnaire, Now CCQ-N); escala que evalúa de forma presente el deseo intenso hacia la droga (Tiffany et al., 1993).
- Escala Visual Análoga (VAS); se medirá el craving por medio de una escala visual análoga de 100 mm.
- Línea de Tiempo Retrospectiva; se utilizará un calendario de consumo como herramienta para medir el lapso (por lo menos un evento de consumo con un patrón diferente al consumo basal) y relapso (eventos de consumo con el mismo patrón que el consumo basal).

4.5 – ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL DE PULSOS REPETIDOS (EMTr)

La estimulación magnética transcraneal se aplicó con un estimulador rápido Magpro R-30 MagVenture, equipado con una bobina en forma de 8, de 75 mm de diámetro interno en cada espiral. El equipo cuenta con una bobina que permite la estimulación simulada (bobina AP), manteniendo la condición experimental de doble ciego.

Se estableció el umbral motor con pulsos simples en cada paciente mediante el método visual, estimulando la región motora primaria izquierda (M1), la DLPFC fue definida como la región 5 cm anterior a la región con la respuesta motora más prominente (Herwig et al., 2001; Varnava, Stokes, & Chambers, 2011). Cada paciente recibió tratamiento consistente en 20 sesiones durante 10 días hábiles consecutivos (2 sesiones diarias, durante 2 semanas en total). Cada sesión consistió en la aplicación de 30 trenes de 10 segundos de duración separados por intervalos de un minuto, a una frecuencia de 5 Hz y al 100% del umbral motor. Durante la estimulación sham se colocaron electrodos cutáneos que estimulasen el músculo temporal similar al efecto del EMTr real, para enmascarar el tipo de grupo.

4.6 – NEUROIMAGEN FUNCIONAL

4.6.1 – Adquisición de datos de neuroimagen

La RMf en estado de reposo se realizó en un resonador Philips Ingenia de 3 teslas y usando una antena de cráneo de 32 canales. A los participantes se les pidió permanecer recostados en el resonados sin moverse ni realizar ninguna actividad en específico, con los ojos abiertos; se les

mostró una cruz de fijación, pero no se les instruyó que fijaran su atención en ella. Se llevó a cabo una secuencia EPI (echo planar imaging) de imágenes T2*w con los siguientes parámetros: 37 cortes de grosor de 3.33 mm, sin espacio entre cortes (gap), voxel = 3x3x3.33 mm, flip angle = 75°, Tiempo de repetición (TR) = 2000 ms, Tiempo eco (TE) = 30 ms, matriz = 80 x 80, FOV = 240mm. Además, un escaneo estructural de alta resolución por medio de una secuencia de T1w 3D, con cortes finos con los parámetros: 180 cortes de 1mm de grosor, voxel = 1x1x1 mm, flip angle = 8°, TR = 7 s, TE = 3.5 ms, matriz = 240 x 240, FOV = 240 mm.

4.6.2 – Conversión, manejo y revisión de datos

Los datos de imágenes cerebrales obtenidas del resonador fueron grabadas en CDs en formato DICOM, el formato estándar para el almacenamiento y transmisión de imágenes médicas que contiene como metadatos la información del paciente y las secuencias (Larobina, 2014)

Por medio del software dcm2bids, las imágenes DICOM se convirtieron al formato NIfTI, donde las imágenes de cortes en 2D son agrupadas por cada secuencia en un volumen en 3D (o 4D en el caso de la secuencia funcional, donde los volúmenes son mostrados a lo largo de una serie de tiempo) (Larobina, 2014).

Una segunda función del software utilizado es que los datos al ser convertidos son organizados según la estructura BIDS. Brain Imaging Data Structure (BIDS o Estructura de datos de imágenes cerebrales) es una propuesta de organización estandarizada de los datos de neuroimagen que permite facilitar la colaboración entre investigadores, así como el uso de bases de datos o paquetes de softwares especializados para la lectura de datos bajo esta estructura. (Gorgolewski, K. , Auer, T., Calhoun, V., et al., 2016).

Una vez estructurados los datos en el sistema BIDS, se utilizó el software MRIQC (Esteban O., Birman, D., Shaer, M., et al., 2016 para obtener informes de la calidad de las secuencias, como índices de movimiento, índices de calidad de señal (índice de señal-ruido, índice de contraste-ruido) e identificadores de *outliers* y volúmenes *dummy* (volúmenes iniciales cuando la magnetización del resonador no ha llegado a un equilibrio).

4.6.2 – Preprocesamiento de datos

El preprocesamiento fue llevado a cabo por medio de un script en BASH que automatice la ejecución de las tareas del software FSL 5.0.11 (Smith, S., Jenkinson, M., Woolrich, M., 2004).

4.6.2.1 – Preprocesamiento de datos estructurales

4.6.2.1.1 – Extracción del cerebro: con la herramienta BET de FSL se extrae solamente la región de las imágenes que contenga el cerebro, desechando todo el espacio externo a partir del cráneo.

4.6.2.1.2 – Normalización: las imágenes anatómicas son llevadas al espacio de una plantilla normalizada por medio de una transformación no-lineal realizada con FNIRT. En este caso será utilizada la plantilla MNI152, producida por el Instituto Neurológico de Montreal e incluida en FSL.

4.6.2.1.2 – Segmentación: se segmenta el cerebro en materia blanca (MB), materia gris (MG) y líquido cefalorraquídeo (LCR), esto se realiza usando mapas probabilísticos dentro de la herramienta FAST de FSL sobre la probabilidad de que un dado voxel sea de un tejido particular. Se escoge un umbral de probabilidad y se crea una máscara conteniendo solo los voxeles de un mismo tipo de tejido.

4.6.2.2 – Preprocesamiento de datos funcionales

4.6.2.2.1 – Corrección de tiempos de cortes: método de tratamiento de los desfases de adquisición entre los cortes individuales que pueden acumularse a un desfase temporal significativo sobre todo el volumen tridimensional entre la esperada y medida respuesta hemodinámica. Esto se realiza interpolando los datos en cada corte para emparejar el tiempo a un corte de referencia.

4.6.2.2.2 – Registro de imágenes funcionales a imágenes anatómicas: por medio de FLIRT, las series de tiempo funcionales y las imágenes medias funcionales son registradas a las imágenes anatómicas de alta definición. Para esto, se utiliza un registro basado en límites (*Boundary Based*) que utiliza los resultados de la segmentación anatómica para mejorar el corregistro.

4.6.2.2.3 – Normalización: utilizando la matriz de transformación de las imágenes anatómica normalizadas, las imágenes funcionales son registradas al espacio de una plantilla estándar: MNI152.

4.6.2.3 – Correcciones de ruido (*nuisance*)

Un paso clave en la preparación de los datos de RMf para el análisis estadístico es el retiro de señales perturbadoras (*nuisance*) y ruido.

4.6.2.3.1 – Regresión de MB y LCR: los cambios de señales en MB y LCR reflejan principalmente fluctuaciones no neuronales como inestabilidad del escáner, movimiento del sujeto y artefactos fisiológicos (efectos de la respiración y cardíacos). Estas señales son independientes de las fluctuaciones de señal BOLD registradas de la MG y pueden introducir correlaciones temporales que lleven a una sobreestimación de la conectividad funcional. Para controlar estos alteradores, las series de tiempo medias de MB y LCR son calculadas tomando la señal promedio sobre todos los voxels de una máscara de MB o LCR por cada punto de la línea de tiempo. Estas series temporales son usadas como covariables y removidas de los datos brutos por medio de una regresión lineal.

4.6.2.3.2 – CompCor: método de remoción de ruido basado en componentes que intenta corregir el ruido fisiológico por medio de una regresión de los componentes principales tomados de regiones de interés (ROI) de ruido (regiones donde es poco probables que las fluctuaciones temporales sean moduladas por actividad neuronal, como MB y LCR). Comparado con el método anterior de tomar la señal media de regiones de MB y LCR, las señales capturadas por los componentes principales derivados de estos ROIs de ruido pueden explicar mejor las diferencias de fase específicas de voxels en el ruido fisiológico debido al potencial del análisis de componentes principales (PCA) para identificar patrones temporales del ruido fisiológico. Para el proyecto se utilizarán los primeros 5 componentes del PCA.

4.6.2.3.3 – Eliminación de tendencia (*detrending*) lineal y cuadrática: remueve la tendencia lineal y cuadrática de las series de tiempo. La tendencia lineal es probablemente debida al calentamiento del escáner conforme el escán progresa, mientras que la tendencia cuadrática posiblemente debido a efectos relacionados al movimiento lento.

4.6.2.3.4 – Corrección de movimiento: el movimiento durante el escaneo es un gran factor que influencia la calidad de los datos de RMf. El movimiento de la cabeza durante la adquisición de los volúmenes provoca que las imágenes cerebrales estén desalineadas, así como causar cambios espurios en la intensidad de la señal. Si no son corregidos, estos cambios pueden influenciar los resultados de los análisis de activación y conectividad: estudios recientes han demostrado que movimientos tan pequeños como de 0.1mm pueden sesgar sistemáticamente tanto efectos intra- e inter-grupos durante análisis de datos de RMf (Power, J., Barnes, K., Snyder, A., et al., 2012;

Satterthwaite, T., Wold, D., Loughhead, J., et al., 2012). Entre las técnicas de corrección de movimiento, se usarán las siguientes:

- **Realineación de volúmenes:** se alinean los volúmenes reconstruidos por medio del cálculo de parámetros de movimiento basados en un modelo de cuerpo sólido de la cabeza y el cerebro. Con base en estos parámetros, cada volumen es registrado al volumen que le precede. Para el presente proyecto se utilizará el modelo de 24 parámetros de Friston: los 6 parámetros de movimiento (tres traslaciones y tres rotaciones) del volumen actual y del volumen predecesor, así como los cuadrados de esos valores.
- **Regresión de parámetros de movimiento:** se utilizan los valores de los parámetros de movimiento resultantes de la realineación de volúmenes como regresores en el modelo general lineal.

4.6.2.3.5 – Filtro temporal de frecuencia (*bandpass*): Debido a la relativamente pobre resolución temporal de la RMf, los datos de las series de tiempo contienen poco ruido de alta frecuencia. Sin embargo, frecuentemente contienen fluctuaciones de frecuencias muy bajas que pueden no estar relacionadas a la señal de interés. Estas fluctuaciones extrañas pueden deberse a cambios lentos en la fuerza del campo magnético (Smith, A., Lewsi, B., Ruttimann, U., et al., 1999), así como a efectos respiratorios y cardiacos (~ 0.15 y ~ 0.34 Hz respectivamente) (Wager, T., Hernandez, L., Jonides, J., et al., 2007).

Se especifican los límites inferior y superior para el filtro temporal, y se remueve toda la información de las frecuencias fuera de esta banda de frecuencia especificada. Para el proyecto la banda de frecuencia o *bandpass* será: $(0.01 < f < 0.08 \text{ Hz})$.

Debido a que la regresión de señal global puede potencialmente cambiar las distribuciones de conectividad funcional resultando en un incremento de correlaciones negativas (Murphy, K., Birn, R., Handwerker, D., et al., 2009; Saad, Z., Gotts, S., Murphy, K., et al., 2012; Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., et al., 2009), al mismo tiempo que se ha mostrado facilita la detección de señales neuronales localizadas y mejora la especificidad del análisis de conectividad funcional (Fox, M., Raichle, M., 2007; Fox, M., Zhang, D., Snyder, A., et al., 2009), para el presente proyecto se decidió no realizar una regresión de señal global.

4.6.3 – CONSTRUCCIÓN DE REDES

Las señales BOLD preprocesadas fueron parceladas usando el atlas funcional de 264 regiones de Power basado en meta-análisis de datos de RMf de tareas (Power, J., Barnes, K., Snyder, A., et al., 2012), donde cada nodo de la red fue definido como una ROI del atlas. Las series de tiempo de las ROIs del atlas fueron correlacionadas entre sí para crear una matriz de conectividad ponderada y no-dirigida usando la correlación de Pearson. Esto se realizó con el software AFNI y un script en BASH.

A la matriz de correlaciones se aplicará una umbralización de consenso (de Reus, M. & van den Heuvel, M., 2013) donde solo las conexiones superiores a un umbral de 0.2 presentes en por lo menos 50% de los sujetos en cada grupo fueron mantenidas. Para una mayor interpretabilidad de los resultados, las correlaciones negativas se excluyeron.

4.7 – ANÁLISIS DE DATOS

4.7.1 – MEDIDAS CLÍNICAS DE CRAVING

Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el software R 3.5.1 y Rstudio(R Core Team, 2013; RStudio Team, 2015). Se realizó un ANOVA 2x2 de medidas repetidas para comparar la diferencia en los puntajes de las escalas clínicas entre los grupos de estimulación real y sham en sus etapas basales y a las dos semanas. La comparación de los puntajes entra la etapa basal y las dos semanas de tratamiento real de EMTr se realizaron por medio de una prueba t de Student pareada de una vía.

4.7.2 – ESTUDIO DE CONECTIVIDAD POR TEORÍA DE GRAFOS

Con la paquetería de R brainGraph (Watson, C., 2018), se obtuvieron las métricas topológicas: grado de conectividad, densidad de la red, coeficiente de agrupamiento, largo de camino característico, escalar de pequeño mundo y eficiencia local y global. Estas medidas fueron extraídas de las siguientes redes: red neuronal por defecto (DMN), red de saliencia (SN), red de atención dorsal (DAN), red de atención ventral (VAN), red cíngulo-opercular (CON), red fronto-parietal (FPN) y la red subcortical (SUB) por estar relacionadas con el control inhibitorio y craving (McHugh, Gu, Yang, Adinoff, & Stein, 2017; Y. Zhang et al., 2018).

Las métricas de topología se compararon de la misma forma que las escalas clínicas, por medio de un ANOVA 2x2 de medidas repetidas y una prueba t de Student pareada de doble cola para el análisis longitudinal. Para estos análisis se realizó una corrección de múltiples comparaciones de

Bonferroni. De igual forma se buscó la relación de las variables de craving con los datos de conectividad usando la correlación de Pearson.

5 – RESULTADOS

5.1 – CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Se logró el tratamiento de EMTr a dos semanas. No se encontraron diferencias entre las medidas sociodemográficas de los grupos de estimulación sham (n=11) y real (n=13) (tabla 1).

1. Datos sociodemográficos

Grupo	Sham (N=11)	Real (N=13)	p
Sexo			1
- Hombres	9 (81.8%)	10 (76.9%)	
- Mujeres	2 (18.2%)	3 (23.1%)	
Edad	32.0 ± 10.2	35.8 ± 7.2	0.294
Años de educación	13.1 ± 3.0	13.5 ± 3.3	0.757
Edad de inicio de consumo	22.7 ± 7.4	22.1 ± 6.4	0.819
Años de consumo	9.0 ± 8.6	11.7 ± 8.5	0.461

Media ± DE; No hubo diferencias en los datos sociodemográficos entre los grupos de estimulación.

5.2 – MEDIDAS CLÍNICAS

5.2.1 – COMPARACIÓN DE GRUPOS EMTr REAL Y SHAM

Los sujetos del grupo de estimulación sham no mostraron cambios significativos después del tratamiento placebo más que en la medida de craving del CCQ-G. Por su parte, aquellos sujetos que llevaron EMTr real, mostraron mejoría en medidas de impulsividad y en craving; ver tabla 2.

5.2.1.1 – Medidas de Craving

A pesar de las diferencias encontradas en la mejoría de los grupos, la medición con la escala visual análoga fue la única mejoría que resultó significativa en el ANOVA

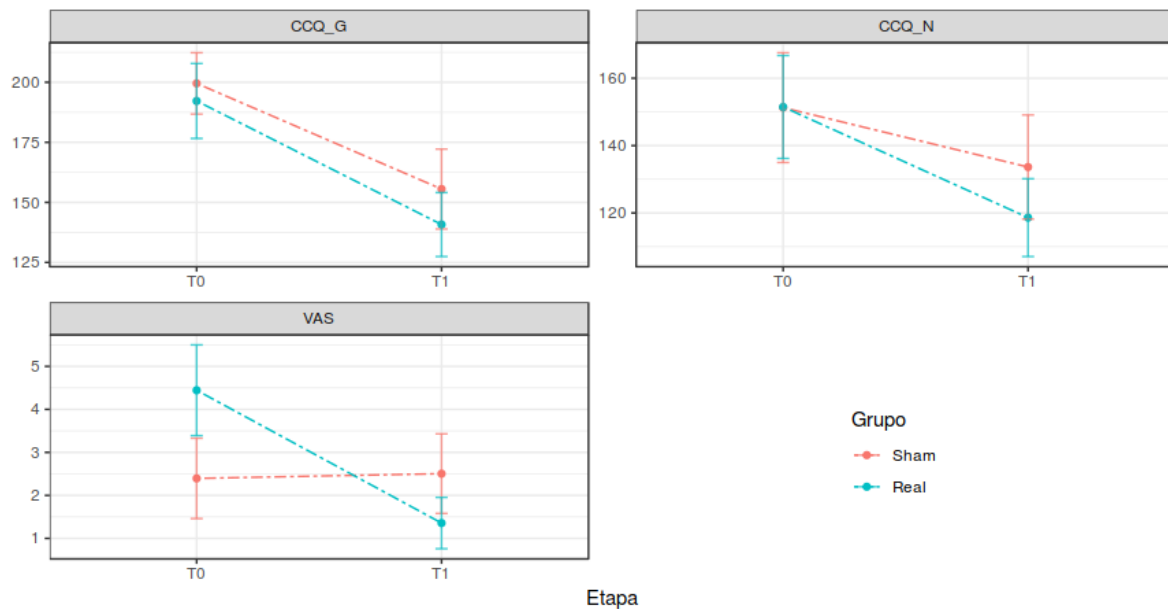
$(F_{(22)}=0.12; \eta^2=0.07; p=.03)$. Las medidas del CCQ, no fueron significativas $p>.05$, debido a que en la versión *NOW* no hubo diferencias en ninguno de los dos grupos, mientras que en la versión *GENERAL*, ambos grupos mostraron una mejoría significativa (Figura 1)

Tabla 2. Medidas clínicas en fase doble-ciego.

Grupo	Sham			Real		
Etap	T0 (N=11)	T1 (N=11)	p	T0 (N=13)	T1 (N=13)	p
B11_C	19.82 ± 5.27	21.18 ± 6.72	0.602	18.38 ± 5.78	15.15 ± 6.16	0.181
B11_M	20.18 ± 7.52	20.73 ± 8.08	0.871	20.92 ± 7.68	14.08 ± 6.82	0.024*
B11_NP	24.82 ± 7.63	25.18 ± 10.16	0.925	27.38 ± 4.41	23.38 ± 5.87	0.061
B11_Tot	64.82 ± 15.43	67.09 ± 19.98	0.768	66.69 ± 14.96	52.62 ± 17.02	0.035*
CCQ_G	199.55 ± 42.40	155.55 ± 55.19	0.049*	192.23 ± 56.28	140.77 ± 48.01	0.019*
CCQ_N	151.27 ± 54.07	133.64 ± 51.26	0.442	151.46 ± 55.05	118.62 ± 41.61	0.099
VAS	2.39 ± 3.10	2.50 ± 3.07	0.934	4.44 ± 3.80	1.36 ± 2.15	0.018*

Media ± DE; * p < 0.05

Figura 1. Medidas de Craving en fase doble-ciego



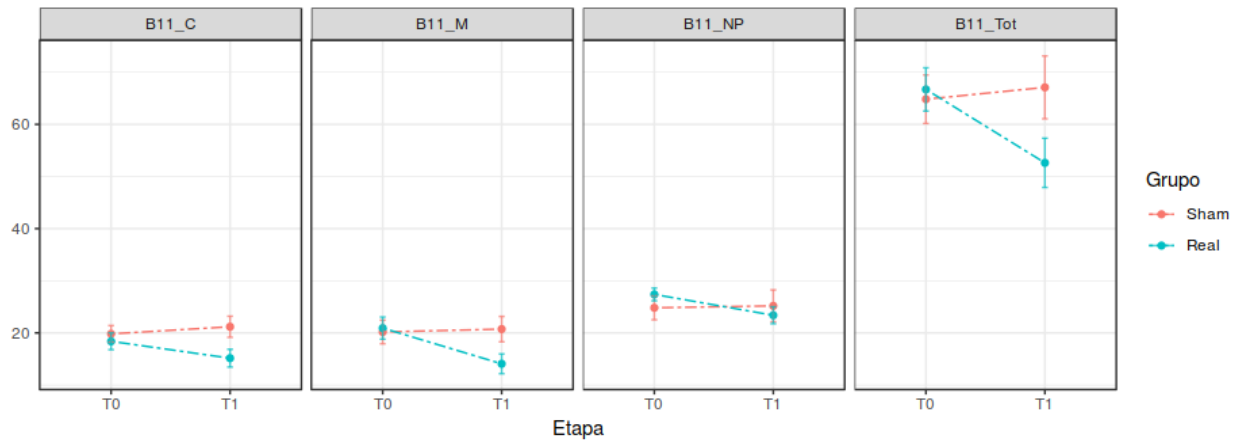
La única interacción significativa encontrada fue en el VAS; en CCQ-G hubo mejoría en ambos grupos, mientras que no hubo mejoría en ambos midiendo con CCQ-N.

5.2.1.2 – Medidas de Impulsividad

Los puntajes de la escala de impulsividad de Barratt mostraron una interacción significativa entre grupos tanto en las subescalas cognitiva ($F_{(22)}=4.8; \eta^2=0.04; p=.04$) y motora ($F_{(22)}=6.69; \eta^2=0.06; p=.02$) como en el puntaje total ($F_{(22)}=6.75; \eta^2=0.06; p=.02$).

Los cambios pueden observarse en la figura 2.

Figura 2. Medidas de impulsividad en doble-ciego



En las medidas de impulsividad se encontraron interacciones significativas en el puntaje total y en las subescalas cognitiva y motora.

5.2.2 – COMPARACIÓN BASAL Y 2 SEMANAS DE EMTR

En la fase abierta, ya que todos los sujetos tuvieron la oportunidad de recibir EMTr real se compararon las medidas clínicas antes y después de un tratamiento de EMTr de 2 semanas. En esta comparación se observaron cambios significativos en todas las medidas clínicas con excepción del craving explorado con CCQ en ambas versiones (tabla 3).

Tabla 3. Medidas clínicas en fase abierta.

Etapa EMTr real	T0 (N=20)	T1 (N=20)	p
B11_C*	19.2 ± 6.4	14.9 ± 5.3	0.026
B11_M*	21.7 ± 7.8	15.3 ± 6.9	0.01
B11_NP*	26.4 ± 7.6	21.3 ± 6.5	0.028
B11_Tot**	67.3 ± 17.8	51.6 ± 15.8	0.005
CCQ_G	179.3 ± 59.6	144.9 ± 49.0	0.053
CCQ_N	143.8 ± 54.1	120.8 ± 41.8	0.14
VAS*	2.5 [0.2; 6.5]	0.1 [0.0; 1.5]	0.015

Media ± DE; Mediana [RIQ]; *p<0.05, ** p<0.01

5.3 – MEDIDAS DE GRAFOS

5.3.1 – COMPARACIÓN DE GRUPOS EMTr REAL Y SHAM

Los resultados del ANOVA buscando la interacción entre el grupo de estimulación y la etapa de tratamiento para las métricas de topología de grafos pueden verse en la tabla 4. En la Figura 3 se muestran los grafos construidos y comparados entre grupos después de las 2 semanas de doble-ciego; la construcción fue realizada con el software BrainNetViewer (Xia M., Wang J, He Y, 2013).

Se encontraron cambios altamente significativos principalmente en las redes subcortical (SUB) y cíngulo-opercular (CON). La mayoría de sus métricas (excepto escalar de pequeño mundo) mostraron una interacción (tabla 4). En el grupo de EMTr real se pudo observar una disminución en el largo de camino en SUB (y un ligero aumento en CON) mientras que aumentaba en el grupo sham. De igual forma, el coeficiente de agrupamiento aumento en SUB y se mantuvo constante en CON para el grupo EMTr, disminuyendo en el grupo sham. La densidad, fuerza y eficiencias local y global aumentaron en ambas redes para el grupo de EMTr real y disminuyeron en grupo sham (Figura 4).

Figura 3. Comparación visual de grafos entre grupos de EMTr

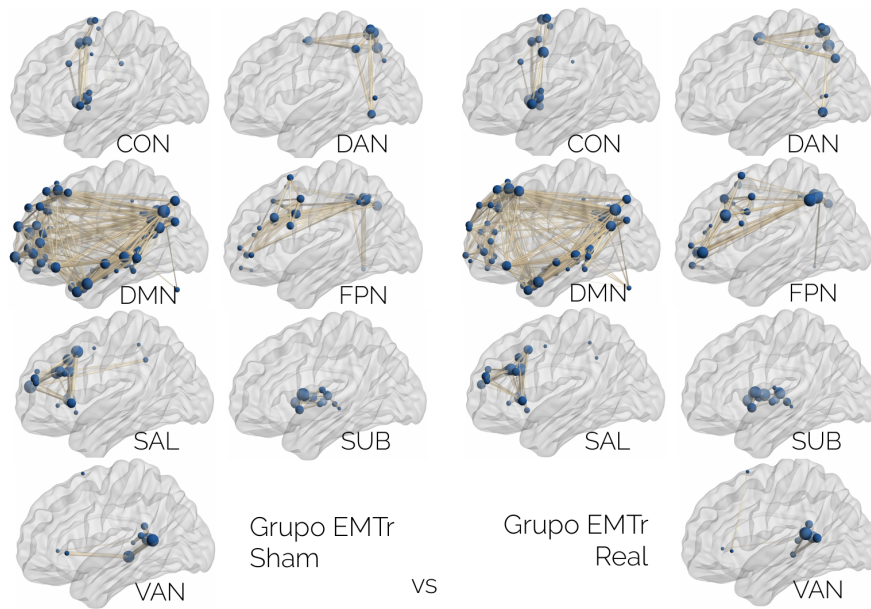
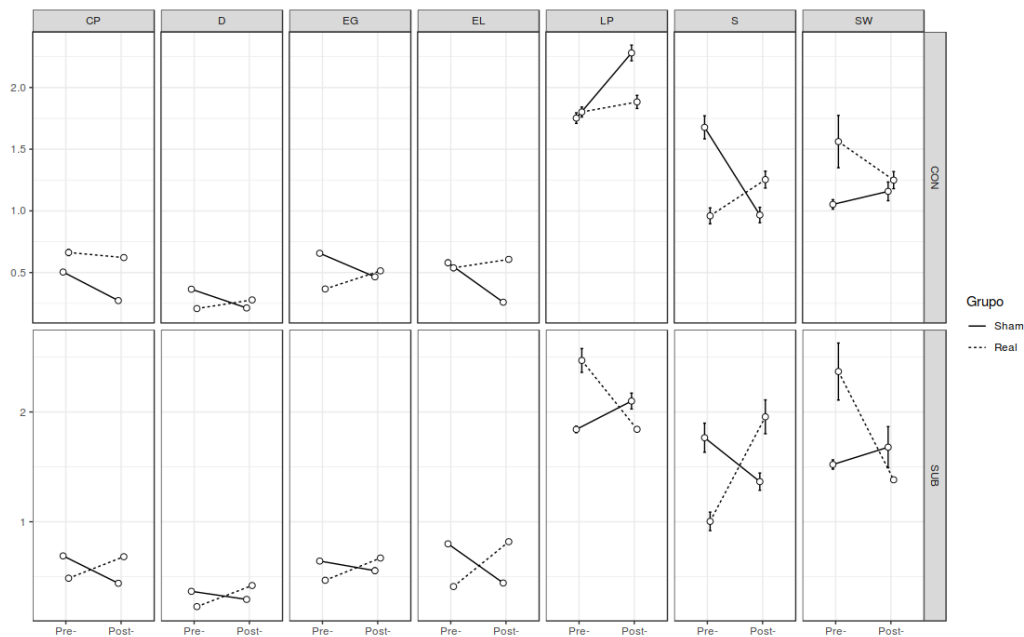


Figura 4. Interacciones entre grupo y etapa para las redes CON, DAN y SUB



CP: coef. de agrupamiento; D: densidad; EG: efec. global; EL: efec. local; LP: largo de camino caract.; S: fuerza; SW: pequeño mundo.

En el resto de las redes, se observaron interacciones significativas en el coeficiente de agrupamiento, largo de camino y eficiencia local en la red FPN, densidad, largo de camino y

pequeño mundo en la red DMN, densidad en VAN y eficiencia local y largo de camino en SAL (tabla 4).

Tabla 4. ANOVA 2x2 de medidas repetidas para topología de redes

Red	Medida topológica	F	η^2	p	p_{bonf}
CON	Coeficiente de agrupamiento*	15.38	0.2998	7.31E-04	3.58E-02
CON	Densidad***	397.16	0.8364	1.44E-15	7.03E-14
CON	Eficiencia global***	252.80	0.8487	1.51E-13	7.41E-12
CON	Eficiencia local***	78.95	0.6255	9.91E-09	4.85E-07
CON	Fuerza***	57.30	0.5172	1.46E-07	7.16E-06
CON	Largo de camino característico**	26.86	0.3643	3.39E-05	1.66E-03
CON	Pequeño mundo	2.71	0.0580	1.14E-01	1
DAN	Coeficiente de agrupamiento	0.00	0.0000	9.85E-01	1
DAN	Densidad	1.42	0.0352	2.46E-01	1
DAN	Eficiencia global	3.48	0.0770	7.55E-02	1
DAN	Eficiencia local	0.21	0.0053	6.48E-01	1
DAN	Fuerza	0.38	0.0091	5.45E-01	1
DAN	Largo de camino característico	2.51	0.0671	1.28E-01	1
DAN	Pequeño mundo	0.42	0.0088	5.25E-01	1
DMN	Coeficiente de agrupamiento	2.93	0.0917	1.01E-01	1
DMN	Densidad*	14.85	0.2283	8.62E-04	4.22E-02
DMN	Eficiencia global	7.31	0.1296	1.30E-02	6.36E-01
DMN	Eficiencia local	12.78	0.2396	1.69E-03	8.27E-02
DMN	Fuerza	0.59	0.0141	4.49E-01	1
DMN	Largo de camino característico***	197.45	0.7958	1.81E-12	8.89E-11
DMN	Pequeño mundo***	111.52	0.6925	4.44E-10	2.17E-08
FPN	Coeficiente de agrupamiento**	22.89	0.3439	8.90E-05	4.36E-03
FPN	Densidad	0.01	0.0004	9.11E-01	1
FPN	Eficiencia global	8.76	0.1991	7.23E-03	3.54E-01
FPN	Eficiencia local**	21.15	0.3464	1.40E-04	6.84E-03
FPN	Fuerza	0.22	0.0066	6.41E-01	1
FPN	Largo de camino característico**	20.22	0.3682	1.79E-04	8.78E-03
FPN	Pequeño mundo	0.02	0.0004	8.87E-01	1
SAL	Coeficiente de agrupamiento	1.03	0.0216	3.20E-01	1
SAL	Densidad	1.43	0.0265	2.44E-01	1
SAL	Eficiencia global***	59.63	0.5792	1.06E-07	5.18E-06
SAL	Eficiencia local	8.65	0.1574	7.56E-03	3.71E-01
SAL	Fuerza	0.14	0.0023	7.08E-01	1
SAL	Largo de camino característico***	32.54	0.2515	9.76E-06	4.78E-04
SAL	Pequeño mundo	0.78	0.0180	3.87E-01	1
SUB	Coeficiente de agrupamiento***	165.52	0.7506	1.03E-11	5.06E-10
SUB	Densidad***	354.87	0.8812	4.64E-15	2.27E-13
SUB	Eficiencia global***	82.49	0.6674	6.75E-09	3.31E-07
SUB	Eficiencia local***	562.94	0.9112	3.65E-17	1.79E-15
SUB	Fuerza***	31.69	0.4204	1.17E-05	5.71E-04
SUB	Largo de camino característico***	45.26	0.5020	9.22E-07	4.52E-05
SUB	Pequeño mundo	11.95	0.2130	2.24E-03	1.10E-01
VAN	Coeficiente de agrupamiento	0.01	0.0002	9.26E-01	1

VAN	Densidad*	17.53	0.3173	3.82E-04	1.87E-02
VAN	Eficiencia global	2.06	0.0512	1.65E-01	1
VAN	Eficiencia local	5.96	0.1383	2.31E-02	1
VAN	Fuerza	3.04	0.0414	9.53E-02	1
VAN	Largo de camino característico	7.47	0.1452	1.22E-02	5.95E-01
VAN	Pequeño mundo	3.12	0.0690	9.11E-02	1

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; con una p corregida para múltiples comparaciones.

5.3.2 – COMPARACIÓN BASAL Y 2 SEMANAS DE EMTR

Haciendo una comparación longitudinal con todos los sujetos que llevaron un tratamiento de EMTr de 2 semanas, se encontraron diferencias significativas controlando por múltiples comparaciones en las medidas de coeficiente de agrupamiento (SUB), densidad (CON, DMN, SUB), eficiencia local (CON, DAN y SUB), eficiencia global (CON, DMN, SUB y SAL), pequeño mundo (DMN), fuerza (SUB y CON) y largo de camino (DAN, DMN y SUB). Los estadísticos están resumidos en la tabla 5.

Tabla 5. Pruebas t de student pareadas para topología de redes en fase abierta

Red	Medida topológica	t	gl	Media (Pre-)	Media (Post-)	p	P _{bonf}
CON	Coeficiente de agrupamiento	-1.79	33.45	0.484	0.572	8.21E-02	1.00E+00
CON	Densidad***	-9.94	27.34	0.21	0.294	1.41E-10	6.93E-09
CON	Eficiencia global***	-7.78	41.35	0.412	0.535	1.25E-09	6.13E-08
CON	Eficiencia local**	-4.73	37.28	0.411	0.592	3.23E-05	1.58E-03
CON	Fuerza**	-4.46	34.91	0.963	1.319	8.02E-05	3.93E-03
CON	Largo de camino característico	2.6	37.88	2.021	1.84	1.31E-02	6.41E-01
CON	Pequeño mundo	1.61	31.22	1.377	1.158	1.18E-01	1.00E+00
DAN	Coeficiente de agrupamiento	-2.21	29.21	0.56	0.651	3.51E-02	1.00E+00
DAN	Densidad	-3.44	26.4	0.296	0.352	1.95E-03	9.55E-02
DAN	Eficiencia global	-1.41	25.36	0.463	0.51	1.70E-01	1.00E+00
DAN	Eficiencia local**	-4.12	42.03	0.433	0.565	1.73E-04	8.49E-03
DAN	Fuerza	-1.44	41.75	1.223	1.349	1.59E-01	1.00E+00
DAN	Largo de camino característico**	4.8	36.59	1.831	1.565	2.67E-05	1.31E-03
DAN	Pequeño mundo	-0.73	32	1.348	1.448	4.71E-01	1.00E+00
DMN	Coeficiente de agrupamiento	-2.6	34.81	0.541	0.559	1.35E-02	6.63E-01
DMN	Densidad***	-5.15	36.77	0.167	0.197	9.01E-06	4.42E-04
DMN	Eficiencia global*	-3.87	41.11	0.467	0.505	3.86E-04	1.89E-02
DMN	Eficiencia local	-1.16	37.18	0.657	0.67	2.52E-01	1.00E+00
DMN	Fuerza	-2.71	38.33	3.585	4.201	1.01E-02	4.93E-01
DMN	Largo de camino característico***	10.89	40.75	2.311	2.089	1.24E-13	6.06E-12
DMN	Pequeño mundo***	11.41	38.06	1.583	1.287	7.55E-14	3.70E-12
FPN	Coeficiente de agrupamiento*	-3.88	35.39	0.399	0.457	4.34E-04	2.13E-02
FPN	Densidad	-0.8	33.31	0.2	0.207	4.27E-01	1.00E+00
FPN	Eficiencia global	-0.13	29.41	0.501	0.503	8.97E-01	1.00E+00
FPN	Eficiencia local	-2.86	29.78	0.433	0.493	7.58E-03	3.72E-01
FPN	Fuerza	-0.79	39.16	1.776	1.859	4.32E-01	1.00E+00

FPN	Largo de camino característico	3.49	41.15	2.389	2.233	1.18E-03	5.77E-02
FPN	Pequeño mundo	0.7	39.88	1.41	1.354	4.89E-01	1.00E+00
SAL	Coefficiente de agrupamiento	-0.7	41.41	0.577	0.6	4.87E-01	1.00E+00
SAL	Densidad	-1.45	29.8	0.237	0.257	1.57E-01	1.00E+00
SAL	Eficiencia global***	-7.86	42.26	0.419	0.511	8.31E-10	4.07E-08
SAL	Eficiencia local	-1.43	40.02	0.489	0.537	1.59E-01	1.00E+00
SAL	Fuerza	-0.94	38.17	1.467	1.6	3.53E-01	1.00E+00
SAL	Largo de camino característico	-1.53	34.98	1.831	1.936	1.35E-01	1.00E+00
SAL	Pequeño mundo	3.29	36.57	1.13	1.021	2.25E-03	1.10E-01
SUB	Coefficiente de agrupamiento***	-8.65	41.69	0.464	0.647	7.41E-11	3.63E-09
SUB	Densidad***	-10.25	38.31	0.257	0.39	1.54E-12	7.55E-11
SUB	Eficiencia global***	-7.43	34.45	0.507	0.647	1.18E-08	5.79E-07
SUB	Eficiencia local***	-12.5	34.07	0.425	0.751	2.81E-14	1.38E-12
SUB	Fuerza***	-5.25	34.48	1.169	1.818	7.90E-06	3.87E-04
SUB	Largo de camino característico***	5.19	27.01	2.3	1.9	1.83E-05	8.94E-04
SUB	Pequeño mundo	3.19	24.86	2.053	1.481	3.80E-03	1.86E-01
VAN	Coefficiente de agrupamiento	1.54	42.89	0.548	0.435	1.31E-01	1.00E+00
VAN	Densidad	-2.83	33.35	0.243	0.273	7.84E-03	3.84E-01
VAN	Eficiencia global	-2.14	42.99	0.391	0.452	3.77E-02	1.00E+00
VAN	Eficiencia local	0.16	40.96	0.319	0.311	8.71E-01	1.00E+00
VAN	Fuerza	-0.85	42.43	0.732	0.779	4.02E-01	1.00E+00
VAN	Largo de camino característico	-0.9	42.67	1.746	1.826	3.73E-01	1.00E+00
VAN	Pequeño mundo	-1.25	30.94	1.098	1.399	2.20E-01	1.00E+00

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; con una p corregida para múltiples comparaciones.

5.3.3 – CORRELACIONES ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y TOPOLOGÍA DE REDES

Se encontraron correlaciones entre varias métricas de topología de redes y las medidas de VAS e impulsividad total del Barratt (tablas 6 y 7).

Tabla 6. Correlaciones significativas con craving (escala visual análoga)

Red	Etap	Medida	Grupo	r	p
CON	T1	Coeficiente de agrupamiento	sham	0.667	0.025
CON	T1	Eficiencia local	sham	0.610	0.046
DAN	T0	Densidad	NA	0.594	0.002
DAN	T0	Eficiencia global	NA	0.453	0.026
DAN	T1	Eficiencia global	sham	-0.612	0.045
DAN	T0	Fuerza	NA	0.629	0.001
FPN	T1	Densidad	sham	0.749	0.008
SAL	T0	Densidad	NA	-0.450	0.027
SUB	T0	Largo de camino característico	NA	0.458	0.024
SUB	T1	Coeficiente de agrupamiento	sham	0.675	0.023
SUB	T1	Pequeño mundo	sham	0.634	0.036
VAN	T1	Coeficiente de agrupamiento	sham	-0.611	0.046
VAN	T1	Densidad	sham	-0.617	0.043
VAN	T1	Eficiencia local	sham	-0.643	0.033
VAN	T1	Fuerza	sham	-0.701	0.016

Tabla 7. Correlaciones significativas con impulsividad (puntuación total, Barratt 11)

Red	Etap	Medida	Grupo	r	p
DMN	T1	Pequeño mundo	tx	-0.571	0.041
FPN	T1	Eficiencia local	sham	0.660	0.027
SAL	T0	Pequeño mundo	NA	0.432	0.035
SAL	T1	Eficiencia global	sham	0.701	0.016
SAL	T1	Densidad	sham	0.707	0.015
SAL	T1	Largo de camino característico	sham	-0.691	0.018
VAN	T1	Eficiencia local	sham	-0.700	0.016
VAN	T1	Fuerza	sham	-0.742	0.009
VAN	T1	Coeficiente de agrupamiento	sham	-0.679	0.022

6 CONCLUSIONES

6.1 – Mejoría clínica

Los presentes resultados aportan una evidencia de la efectividad del tratamiento de estimulación magnética transcraneal repetitiva en la adicción a cocaína. El diseño doble-ciego del estudio, permite atribuir la mejoría clínica observada después de las dos semanas de tratamiento específicamente a la EMTr sobre el tratamiento convencional, debido a que todos los participantes de ambos grupos llevaban un tratamiento psiquiátrico y psicológico. Debido a esto, las diferencias observadas en el sentimiento de *craving* y en la impulsividad entre los grupos después de la estimulación, podemos atribuírsela específicamente a los efectos de la estimulación sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda.

Aunque tanto la mejoría en el *craving* y en la impulsividad fueron significativas, el efecto clínico del craving no fue consistente entre las pruebas. La impulsividad, por su parte, tuvo mayor consistencia, mostrando un efecto claro en el puntaje total, y una mejoría significativa en dos de las tres subescalas, aunque en las 3 se observó el mismo patrón de mejoría del grupo de estimulación real en comparación con el placebo. Por su parte, en cuanto al *craving*, no se observó el mismo efecto clínico de mejoría en las escalas de CCQ. Sin embargo, debido a que los efectos observados en estas escalas fueron contradictorios entre sí; la versión *NOW* no mostró ningún cambio en ambos grupos, mientras que la versión *GENERAL*, una mejoría equitativa, la diferencia podría atribuirse más a las características psicométricas de las pruebas que a la efectividad del tratamiento en sí.

A su vez, estos resultados clínicos son congruentes con los hallazgos recientes sobre los efectos de la EMTr sobre la DLPFC y la VMPFC (Hanlon, et al., 2017), siendo evidencia que la DLPFC tiene mayor influencia sobre mejorías en control ejecutivo, mientras que la VMPFC podría funcionar mejor como un target en el manejo del *craving*.

6.2 – CAMBIOS EN REDES DE CONECTIVIDAD

Debido a la escasez de antecedentes en la medición de mejoría clínica en adicciones con el uso de métodos de la teoría de grafos, la naturaleza del estudio fue exploratoria. Aun con la gran cantidad de mediciones realizadas, la significancia estadística de los resultados sobrevivió la corrección del gran número de comparaciones.

Se observaron cambios significativos en casi todas las redes en al menos una de las métricas, aunque principalmente los efectos más importantes fueron los de la red Cíngulo-Opercular y la red Subcortical, las cuales ambas cumplen un rol importante en la red dopaminérgica de la adicción.

Con la estimulación se observó mejorías en la eficiencia de ambas redes, mientras que aquellos participantes que no llevaron estimulación mostraron una disminución en estas métricas.

Este resultado aporta evidencia al papel de la DLPFC dentro de la red dopaminérgica de la adicción y como la estimulación sobre esta por medio de la EMTr influye de manera efectiva sobre el resto de las redes involucradas.

En el resto de las redes, aunque se observaron cambios significativos, no se pudo encontrar un patrón claro de la naturaleza de estos cambios. Se observó como en aquellos participantes que llevaron estimulación real, aumentó la densidad de las redes (se creó un mayor número de conexiones) pero al mismo tiempo aumentó también la efectividad de las misma en comparación con aquellos que llevaron placebo.

La relación de estos cambios en la conectividad con los efectos clínicos no es aún clara. A pesar de encontrar correlaciones significativas con las mediciones clínicas, estas fueron principalmente en los grupos placebo. Y ninguna sobrevivió la corrección de múltiples comparaciones.

Estos resultados, aunque prometedores, siguen siendo preliminares. El tamaño de la muestra es demasiado pequeño para ser generalizable. Y, debido a la falta de antecedentes en esta metodología, no existe una base clara sobre las mejores características de procesamiento.

No obstante, el gran tamaño del efecto observado en estos resultados, puede servir como evidencia que la exploración topológica de las redes de conectividad funcional sirve como un biomarcador de la efectividad de tratamiento, de la misma forma que los efectos clínicos de la EMTr se deben a la interacción que esta tiene sobre las redes relacionadas al área de estimulación.

Esta investigación sirve como una base para continuar explorando la naturaleza y topología de la adicción a la cocaína. De igual forma, sería importante explorar los efectos de tratamiento sobre otra área de estimulación y midiéndolo con otro tipo de procesamiento (diferente *thresholding*, o parcelación con un atlas distinto).

7 – REFERENCIAS

- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02448.x>
- 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. *Behavioural Neurology*, 2014(April 2015). <https://doi.org/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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(10), 4734–4739. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911855107>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(4), 312–312. <https://doi.org/10.1038/nrn2618>
- 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). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006725>
- de Reus, M. A., & van den Heuvel, M. P. (2013). Estimating false positives and negatives in brain networks. *NeuroImage*, 70, 402–409. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.066>
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184661>
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Fox, M. D., Zhang, D., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2009). The Global Signal and Observed Anticorrelated Resting State Brain Networks. *Journal of Neurophysiology*, 101(6), 3270–

3283. <https://doi.org/10.1152/jn.90777.2008>

- Gaval-Cruz, M., & Weinshenker, D. (2009). Mechanisms of Disulfiram-induced Cocaine Abstinence: Antabuse and Cocaine Relapse. *Molecular Interventions*, 9(4), 175–187. <https://doi.org/10.1124/mi.9.4.6>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2012). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Review Neuroscience*, 12(11), 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119.Dysfunction>
- 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. *Scientific Data*, 3, 160044. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.44>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.066>
- Hanlon, C. A., Kearney-Ramos, T., Dowdle, L. T., Hamilton, S., DeVries, W., Mithoefer, O., ... George, M. S. (2017). *Developing Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Treatment Tool for Cocaine Use Disorder: a Series of Six Translational Studies*. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 4(4), 341–352. doi:10.1007/s40473-017-0135-4
- 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 Research*, 108(2), 123–131.
- Hong, S. B., Zalesky, A., Cocchi, L., Fornito, A., Choi, E. J., Kim, H. H., ... Yi, S. H. (2013). Decreased Functional Brain Connectivity in Adolescents with Internet Addiction. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057831>
- 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. *Journal of Medical Ethics*, 37(3), 137–143.

<https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1>

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, & Secretaría de Salud. (2012). *Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Drogas. Secretaria de Salud*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

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. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.013>

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. *Biological Psychiatry*, 69(7), 684–692. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.022>

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>

Larobina, M., & Murino, L. (2014). Medical Image File Formats. *Journal of Digital Imaging*, 27(2), 200–206. <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9657-9>

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. *Neuroscience Letters*, 460(1), 72–77. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.037>

McHugh, M. J., Gu, H., Yang, Y., Adinoff, B., & Stein, E. A. (2017). Executive control network connectivity strength protects against relapse to cocaine use. *Addiction Biology*, 22(6), 1790–1801. <https://doi.org/10.1111/adb.12448>

- McLellan, A. T., Lewis, D. C., O'Brien, C. P., & Kleber, H. D. (2000). Drug Dependence, a Chronic Medical Illness. *JAMA*, 284(13), 1689. <https://doi.org/10.1001/jama.284.13.1689>
- Murphy, K., Birn, R. M., Handwerker, D. A., Jones, T. B., & Bandettini, P. A. (2009). The impact of global signal regression on resting state correlations: Are anti-correlated networks introduced? *NeuroImage*, 44(3), 893–905.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.036>
- National Institute on Drug Abuse (2014). *Drugs, Brain, and Behavior: The Science of Addiction*. National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services.
- Noohi, S., & Amirsalari, S. (2016). History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy. *Iranian Journal of Child Neurology*, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.1515/ling.1995.33.1.123>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- R Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>
- Ray, S., Di, X., & Biswal, B. B. (2016). Effective connectivity within the mesocorticolimbic system during resting-state in cocaine users. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(November), 563. <https://doi.org/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. *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*, 05(04), 1–23. <https://doi.org/10.4172/2329->

[6488.1000279](#)

- RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>
- Saad, Z. S., Gotts, S. J., Murphy, K., Chen, G., Jo, H. J., Martin, A., & Cox, R. W. (2012). Trouble at Rest: How Correlation Patterns and Group Differences Become Distorted After Global Signal Regression. *Brain Connectivity*, 2(1), 25–32. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0080>
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Loughead, J., Ruparel, K., Elliott, M. A., Hakonarson, H., ... Gur, R. E. (2012). Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: Relevance for studies of neurodevelopment in youth. *NeuroImage*, 60(1), 623–632. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.063>
- Smith, A. M., Lewis, B. K., Ruttimann, U. E., Frank, Q. Y., Sinnwell, T. M., Yang, Y., ... Frank, J. A. (1999). Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *NeuroImage*, 9(5), 526–533.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(SUPPL. 1), 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
- Sjoerds, Z., Stufflebeam, S. M., Veltman, D. J., Van den Brink, W., Penninx, B. W. J. H., & Douw, L. (2017). Loss of brain graph network efficiency in alcohol dependence. *Addiction Biology*, 22(2), 523–534. <https://doi.org/10.1111/adb.12346>
- Sporns, O. (2011). The human connectome: A complex network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 109–125. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05888.x>
- Stam, C. J., & Reijneveld, J. C. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomedical Physics*, 1(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1753-4631-1-3>
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *Journal of Neuroscience*, 21(RC157), 1–4. <https://doi.org/20015457> [pii]

- 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. <https://doi.org/10.1016>
- Tiffany, S. T., Singleton, E., Haertzen, C. A., & Henningfield, J. E. (1993). The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*, 34(1), 19–28. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(93\)90042-O](https://doi.org/10.1016/0376-8716(93)90042-O)
- Tschernegg, M., Crone, J. S., Eigenberger, T., Schwartenbeck, P., Fauth-Bühler, M., Lemèner, T., ... Kronbichler, M. (2013). Abnormalities of functional brain networks in pathological gambling: a graph-theoretical approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00625>
- Varnava, A., Stokes, M. G., & Chambers, C. D. (2011). Reliability of the “observation of movement” method for determining motor threshold using transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 201(2), 327–332. <https://doi.org/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. *Addiction Biology*, 19(2), 272–281. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00472.x>
- Volkow, N. D. (2007). Research Report Series. Cocaine: Abuse and Addiction. *National Institute On Drug Abuse*, 1–8.
- Volkow, N. D. (2018). Principles of Drug Addiction Treatment : A Research-Based Guide (Third Edition) Table of Contents. *National Institute On Drug Abuse*, (January).
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *New England Journal of Medicine*, 374(4), 363–371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Wager, T. D., Hernandez, L., Jonides, J., & Lindquist, M. (2007). Elements of Functional Neuroimaging. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Bernston (Eds.), *Handbook of*

Psychophysiology (Third edit). Cambridge University Press.

<https://doi.org/10.13140/2.1.2871.1369>

Wang, J., Xinian, Z., & Yong, H. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(June), 1–14.

<https://doi.org/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 and Alcohol Dependence*, 152, 102–108.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.04.015>

Watson, C. G., (2018). brainGraph: Graph Theory Analysis of Brain MRI Data. R package version 2.6.0. URL

<https://github.com/cwatson/brainGraph>

Wee, C.-Y., Zhao, Z., Yap, P.-T., Wu, G., Shi, F., Price, T., ... Shen, D. (2014). Disrupted Brain Functional Network in Internet Addiction Disorder: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *PLoS ONE*, 9(9), e107306.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107306>

Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., Lanzenberger, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2009). Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: A quantitative comparison of preprocessing strategies. *NeuroImage*, 47(4), 1408–1416.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.005>

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 and Alcohol Dependence*, 115(1–2), 137–144.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.009>

Xia M., Wang J, He Y (2013) BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. *PLoS ONE* 8: e68910

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. *Addiction Biology*, 21(3), 667–678. <https://doi.org/10.1111/adb.12234>

Zhang, Y., Zhang, S., Ide, J. S., Hu, S., Zhornitsky, S., Wang, W., ... Li, C. shan R. (2018).

Dynamic network dysfunction in cocaine dependence: Graph theoretical metrics and stop signal reaction time. *NeuroImage: Clinical*, 18(5), 793–801.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.016>