



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

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

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

PRESENTA:
SOFÍA FERNÁNDEZ LOZANO

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

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

MÉXICO, CDMX, 2019

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

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

Firma

Presidente

Dr. _____

Secretario (Tutor)

Dr. _____

Vocal

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

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

Agradecimientos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumen

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

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

Abstract

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

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

Índice

Resumen Español	i
Resumen Inglés	ii
1 Introducción	1
2 Antecedentes	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	5
2.2.1 Tratamiento farmacológico	6
2.2.2 Tratamiento comportamental	6
2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva	7
2.3.1 EMTr como tratamiento en adicción	7
2.4 Imagenología por resonancia magnética	10
2.4.1 Resonancia magnética funcional	10
2.4.2 Resonancia magnética funcional en adicción	11
2.4.3 Resonancia magnética funcional en reposo en adicción	12
2.5 Análisis de redes complejas	14
2.5.1 Métricas de topología de red	15

2.5.2	Aplicación clínica	19
3	Planteamiento del problema	20
3.1	Justificación	20
3.2	Pregunta de investigación	21
3.3	Objetivos	21
3.3.1	General	21
3.3.2	Específicos	22
3.4	Hipótesis	22
3.4.1	Clínicas	22
3.4.2	Topológicas	22
4	Sujetos, material y métodos	24
4.1	Muestra	24
4.2	Criterios de selección	25
4.2.1	Criterios de inclusión	26
4.2.2	Criterios de exclusión	26
4.2.3	Criterios de eliminación	27
4.3	Proceso del estudio	27
4.4	Instrumentos	29
4.4.1	Medidas de craving y recaída	29
4.4.2	Medida de impulsividad	29
4.5	Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)	30
4.5.1	Localización de la corteza prefrontal dorsolateral	30
4.5.2	Estimulación real	30
4.5.3	Estimulación sham	31
4.6	Imagen por resonancia magnética	31
4.6.1	Adquisición	31

4.6.2	Manejo de datos	32
4.6.3	Preprocesamiento de datos	32
4.6.4	Construcción de redes	33
4.6.5	Análisis de datos	34
Bibliografía		35

1 | Introducción

El abuso de drogas ilícitas es uno de los problemas de salud pública más importantes del país y del 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.

A pesar de esto, el tratamiento existente 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 FDA ¹ 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 del cerebro adicto 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), donde 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 comprueben su eficacia clínica como tratamiento, con diseños exploratorios o faltos de rigurosidad y muestras pequeñas.

Se propone entonces, en el presente proyecto, un estudio de diseño mixto 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, en un diseño transversal se comparan las redes de conectividad funcional de pacientes dependientes a cocaína con las de un grupo pareado de controles sanos con el fin

¹Ninguno para la dependencia a cocaína.

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

de ampliar los conocimientos actuales sobre la organización topológica del cerebro adicto.

Posteriormente, bajo un diseño longitudinal a doble ciego, se evalúan los efectos clínicos del tratamiento por EMTr después de dos semanas de tratamiento y después de 3 meses de mantenimiento con el fin de evaluar la permanencia de los efectos clínicos. De igual forma, utilizando las mismas técnicas de neuroimagen funcional y teoría de grafos, se exploran 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 en la neurobiología cerebral.

2 | Antecedentes

2.1 Neurobiología de la adicción

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

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

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

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

2.1.1 Intoxicación

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

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

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

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

2.1.2 Abstinencia

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Preocupación y anticipación

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

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

2.2 Tratamiento para la adicción a cocaína

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

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

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

⁵Datos de tratamientos en EEUU.

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 la agitación resultantes de la adicción a la cocaína. Algunos de estos son: gabapentina, un anticonvulsivante análogo a GABA; modafinilo, promueve el estado de alerta inhibiendo la recaptura de dopamina; topiramato, anticonvulsivante que alivia la agitación; vigabatrina, anti-epiléptico usado para el *craving* inhibiendo el catabolismo de GABA; y, baclofeno, relajante muscular agonista de GABA (Volkow, 2007).

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

2.2.2 Tratamiento comportamental

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

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

2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva

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

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

2.3.1 EMTr como tratamiento en adicción

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

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

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

EMTr y adicción a cocaína

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

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

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

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

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

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

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

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

se mantuvieron por debajo de los niveles basales.

2.4 Imagenología por resonancia magnética

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

Mucho de lo que actualmente se conoce sobre función cerebral ha venido de estudios que miden los cambios en actividad neuronal y conducta después de la administración de una tarea o estímulo (*task-based fMRI*, o 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 recientemente como una poderosa herramienta que permite medir la conectividad funcional (Biswal y col., 2010).

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

2.4.2 Resonancia magnética funcional en adicción

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

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

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

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

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

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

2.4.3 Resonancia magnética funcional en reposo en adicción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.5 Análisis de redes complejas

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

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

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

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

1. Definir los nodos de la red. Estos pueden ser definidos como los electrodos en un estudio de electroencefalograma o regiones anatómicamente definidas de datos de 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 espúrias. Estas aristas tienden a opacar la topología de conexiones fuertes y significativas por lo que generalmente son descartadas por medio de un umbral absoluto o proporcional. Las aristas resultantes pueden ser binarias, representando únicamente la presencia (1) o ausencia de la conexión (0), o ponderadas, si además incluyen información adicional sobre la magnitud de la conexión.
4. Generar una matriz de asociación compilando todas las asociaciones entre pares de los nodos. Todas las auto-conexiones o conexiones negativas (en el caso de representaciones gráficas de fMRI, anti-correlaciones de la señal BOLD) actualmente deben ser removidas de las redes antes del análisis (Rubinov & Sporns, 2010).
5. Calcular y analizar la topología de la red. Una vez calculados los parámetros de redes de interés en este modelo gráfico de red cerebral, se comparan entre grupos o contra parámetros equivalentes en una población de redes aleatorias.

2.5.1 Métricas de topología de red

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

Métricas de costo

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

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

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

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

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

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

La media de grados de la red:

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

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

Métricas de segregación

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

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

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

y su variante ponderada:

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

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

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

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

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

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

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

Métricas de integración

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

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

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

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

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

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

más corto de camino

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

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

Escalar de pequeño mundo

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

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

Teniendo

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

y

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

Podemos obtener la escalar de pequeño mundo σ

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

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

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

2.5.2 Aplicación clínica

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

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

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

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

3 | Planteamiento del problema

3.1 Justificación

La adicción a sustancias es un importante problema de salud pública 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 del cerebro humano adicto 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, donde se 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 explorar 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 (3 meses) 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 tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva en pacientes con

adicción a cocaína a corto (2 semanas) y largo plazo (3 meses) y su relación con la topología de red en pacientes sanos.

3.3.2 Específicos

Específico 1. Ver si existe una mejoría clínica después del tratamiento de EMTr a corto y largo plazo.

Específico 2. Explorar la topología de la red de conectividad funcional en reposo de la etapa basal y después de dos semanas y tres meses de tratamiento de EMTr.

Específico 3. Comparar la topología de red entre grupos: *a*) estimulación real, *b*) estimulación sham, y *c*) controles sanos.

Específico 4. Buscar si existe relación entre los cambios sintomáticos y de topología después del tratamiento.

3.4 Hipótesis

3.4.1 Clínicas

Hipótesis 1. Habrá una disminución en el craving atribuible al tratamiento de EMTr a las dos semanas y tres meses.

Hipótesis 2. Habrá una disminución en la medida de impulsividad atribuible al tratamiento de EMTr a las dos semanas y tres meses.

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 sanos.

Hipótesis 4. Las redes de conectividad en pacientes adictos presentarán menores índices de eficiencia (*escalar de pequeño-mundo y eficiencia local y global*) que las de los controles sanos.

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 pequeño-mundo*) 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 transcranial”, 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

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.

XXX 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, el protocolo sham de estimulación simulada sobre la misma área. Una muestra de sujetos controles sanos pareados por edad, sexo y nivel de educación fue extraída de los datos de un estudio realizado con anterioridad en el INPRFM (Garza-Villarreal y col., 2017).

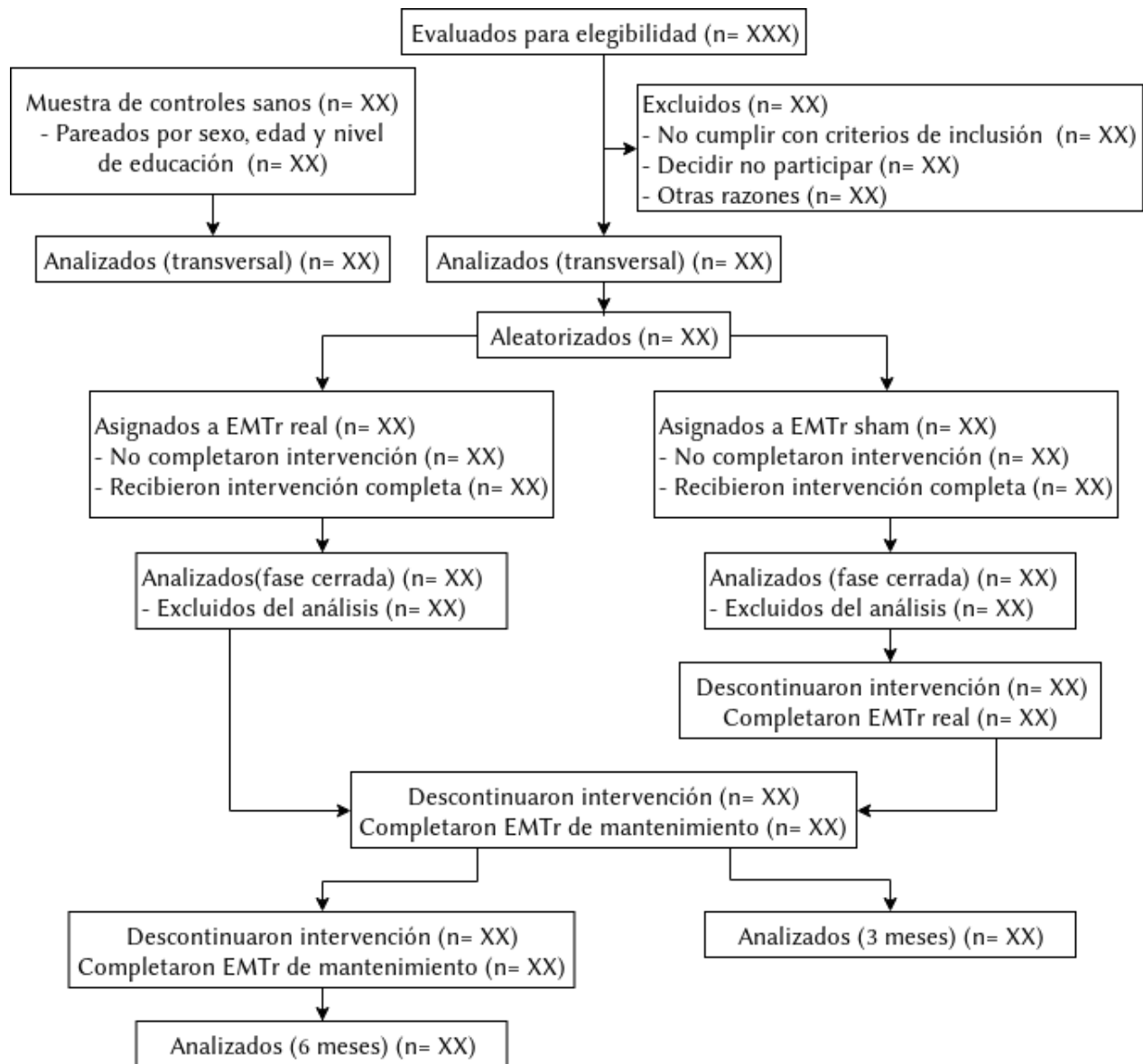


Figura 4.1: Diagrama de flujo de participantes

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 si presentaron 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 cardíaco, estimuladores neuronales, desfibriladores implantable, 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 cardíaca congestiva, miocardiopatía, eventos vasculares cerebrales o ataque isquémico transitorio, o cualquier afección cardíaca 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, e *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.

4.2.3 Criterios de eliminación

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.

4.3 Proceso del estudio

El estudio consiste en 4 etapas principales (Figura 4.2):

Etapla 0: Filtro de pacientes y etapa basal

Etapla 1: Dos semanas de tratamiento aleatorizado

Etapla 1-4: Dos semanas de tratamiento real (grupo sham)

Etapla 2: Tres meses de tratamiento de mantenimiento

Etapla 3: Seis meses de tratamiento de mantenimiento

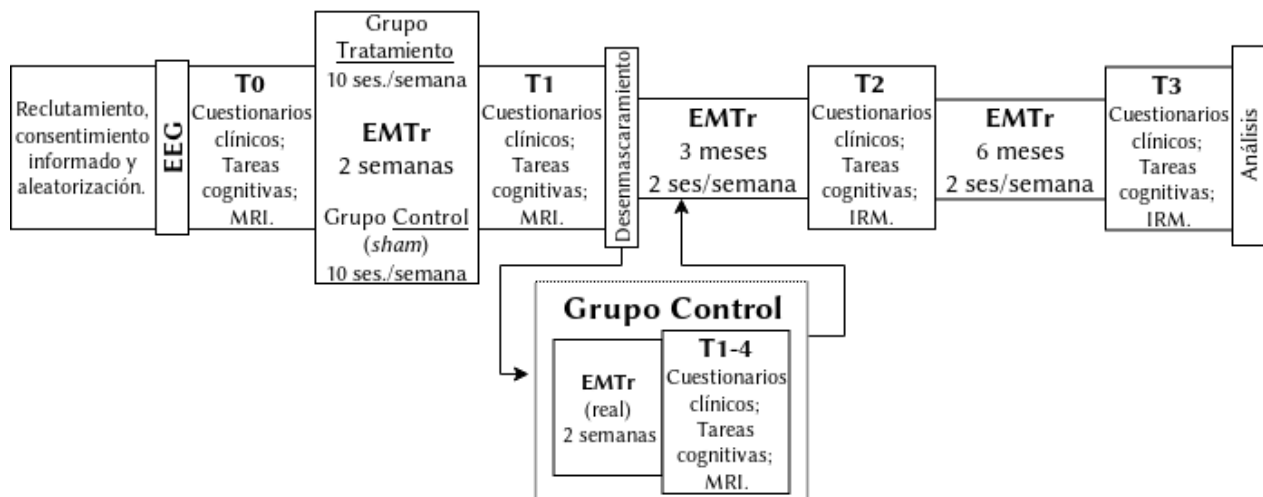


Figura 4.2: Línea de curso del tratamiento clínico de EMTr

Etapla 0

Los participantes fueron reclutados inter- y externamente entre 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 dió 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 introcida 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 bateria de escalas clínicas aplicada por un psiquiatra; *c*) una bateria 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.

Etapla 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, quien tomó el umbral motor, ubicó la zona de estimulación y se encargo de aplicar los trenes de estimulación y supervisar 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.

Terminando las 10 sesiones, los pacientes pasaron por otra evaluación (T1) clínica, de orina y MRI, antes de ser revelada su asignación de grupo.

Etapla 1-4

Para 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. Al completar los tres meses, los pacientes tuvieron otra evaluación clínica, de orina y MRI (T2).

Etapa 3

Se continuó el mantenimiento bajo las mismas condiciones hasta completar los seis meses 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).

Subescala 1. Impulsividad atencional

Subescala 2. Impulsividad motora

Subescala 3. Impulsividad de no-planeación

4.5 Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)

4.5.1 Localización de la corteza prefrontal dorsolateral

El objetivo de la estimulación cortical será 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 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 ocon un estimulador rápido Magpro R-30 MagVenture (Medtronic, Dinamarca), equipado con una bobina MCF-P-B70 en forma de 8, 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 parametros 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 ningun 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 on 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 la imagen 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. Sin embargo, para la presente investigación, solo utilizamos las secuencias funcional y 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 la secuencia funcional, pero 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.

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 en el tiempo de corte usando 3dTshift de AFNI v16.2.07 (Cox, 1996) y corregidos por movimiento con mcflirt (FSL v5.0.9 (Jenkinson, Bannister, Brady & Smith, 2002)). Esto fue seguido por un co-registro 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.

Regresores de ruido fisiológicos fueron extraídos aplicando CompCor (Behzadi, Restom, Liao & Liu, 2007). Componentes principales fueron estimados para dos variantes de CompCor: temporal (tCompCor) y anatómica (aCompCor). 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) (Jonathan D. 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://fmripred.readthedocs.io/en/latest/workflows.html>.

Una vez obtenidas las matrices de regresiones de ruido de **FMRIPREP** los datos fueron procesados con la herramienta **xcpEngine** (Ciric 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 Jonathan D. Power y col. (2014) de 36 parametros 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 (Jonathan D 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 se aplicó una umbralización de consenso donde se reconstruyen las matrices de adyacencia incluyendo solo las conexiones cuya prevalencia iguala o excede un umbral grupal (de Reus & van den Heuvel, 2013)

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

dado un umbral grupal T (expresado como porcentaje) y una muestra de redes cerebrales m , una conexión es tomada como presente en la reconstrucción combinada si sobrepasa un umbral de conectividad τ en al menos $\frac{T}{100}m$.

Para esta investigación los parámetros utilizados fueron $\tau = 0.5$ y $T = 60\%$ y todas las auto-conexiones y conexiones negativas (anti-correlaciones funcionales) fueron retiradas de las matrices antes del análisis (Rubinov & Sporns, 2010).

4.6.5 Análisis de datos

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*) largo de camino característico; *e*) eficiencia local; *f*) eficiencia global, y *g*) escalar de pequeño-mundo.

Análisis estadísticos

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

Dado a la asignación grupal aleatoria, optamos por no explorar las diferencias demográficas y atribuir las a efectos aleatorios. Los cambios observados en las mediciones clínicas y en la topología de redes tanto en la fase cerrada como en las distintas etapas longitudinales fueron explorados por medio de modelos de regresión de efectos mixtos, incluyendo edad, sexo y nivel educativo como covariantes.

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
- Behzadi, Y., Restom, K., Liao, J. & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*, 37(1), 90-101. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.042. arXiv: NIHMS150003

- 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., Almli, 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
- 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 Tiesenhause, 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
- 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. [Jonathan 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
- Power, J. D. [Jonathan 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
- 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 firing 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
- 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., ... Pappas, 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