



**Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE PSICOLOGIA
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES EN PSICOLOGÍA
“ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA POR ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL, EJERCICIO AERÓBICO Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS PARA
EL MANTENIMIENTO DE LA ABSTINENCIA POR CONSUMO DE COCAÍNA**

TESINA.
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
“Especialista en Promoción de la Salud y Prevención del Comportamiento Adictivo”

PRESENTA:
JOSE LUIS ORTEGA SÁENZ

DIRECTOR (A): DRA LYDIA BARRAGÁN TORRES
FACULTAD DE PSICOLOGIA

COMITÉ: DRA. VIOLETA FÉLIX ROMERO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DR. HUGO SÁNCHEZ CASTILLO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
MTRA. MARCELA ROSAS PEÑA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
MTRO. DAVID AMAYA MORA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. INTRODUCCIÓN.....	6
I.1.1 PLASTICIDAD NEURONAL	9
II.1.2 FACTORES DE CRECIMIENTO; BDNF Y GDNF	11
I.1.3 PLASTICIDAD Y NEUROBIOLOGÍA EN ADICCIONES	14
I.2 SINDROME DE ABSTINENCIA	17
I.2.1 CRAVING	20
I.2.2 REDES NEURONALES Y MODELOS DEL CRAVING	25
I.2.3 MEDICIÓN DEL CRAVING	29
II. IMPACTO DEL TRATAMIENTO INTEGRAL PARA ABSTINENCIA EN CONSUMO DE COCAÍNA: NEUROMODULACIÓN, EJERCICIO FÍSICO E IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE RECAÍDAS	31
II.1.1 TRATAMIENTOS ACTUALES PARA EL MANEJO DE LAS ADICCIONES	31
II.1.2 NEUROMODULACIÓN: PRESENTE Y FUTURO DEL SISTEMA NERVIOSO	37
II.1.3 MECANISMOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL	46
II.2.1 NEUROMODULACIÓN POR EJERCICIO AERÓBICO	49
II.2.4 EJERCICIO AERÓBICO Y BDNF	51
II.2.5 NATACIÓN COMO EJERCICIO AERÓBICO PARA EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA ..	54
I.7.1 PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE RECAÍDAS	57
III.1.1 SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR COCAÍNA	60
III.1.2 DETERIORO NEUROPSICOLÓGICO POR CONSUMO	61
III.1.3 FACTORES NEUROTRÓFICOS Y COCAINA	63
III.1.4 NEUROMODULACIÓN PARA LA REHABILITACIÓN A SUSTANCIAS DE ABUSO	65
IV. JUSTIFICACIÓN	70
V. OBJETIVOS	75
VI. HIPÓTESIS	76
VII. MÉTODO	81
VIII. DISCUSIÓN	86
REFERENCIAS	91

AGRADECIMIENTOS

¡SIEMPRE! A MI FAMILIA... A mis padres por apoyarme desde ese día que 4 de mayo del 2020.

A Dios, que me dio una oportunidad más y que cada día lo es para hacer algo nuevo y una oportunidad para ser mejores.

A la facultad de Psicología por enseñarme y hacerme ver cosas que solo regresando a estudiar este programa pude ver.

A la Dra. Lydia Barragan, Violeta Felix Romero, Marcela Rosas y Hugo Sanchez, por su retroalimentación a este escrito y en general a toda la plantilla del PUEP por el tiempo de formación.

DEDICATORIAS

Éste trabajo esta dedicado a todas esas personas que han perdido la voluntad y a sus familias que probablemente ya han perdido la fé por la recuperación de esta enfermedad que aqueja a nuestra sociedad.

A mi familia que siempre me ha apoyado en mis decisiones.

A mi sobrino Emiliano que me cambio la vida y me hace ser una mejor persona y profesional para ésta sociedad.

A mi equipo de trabajo que siempre me empuja a seguir mi crecimiento personal para ser mejor líder.

“No se trata de tener ideas, sino de hacerlas realidad”

Scott Belsky

INTRODUCCIÓN

La adicción a cualquier tipo de sustancia se ha considerado como un trastorno cerebral crónico reincidente caracterizado principalmente por cambios neurobiológicos (cambios anatómico-funcionales) que llevan al consumo compulsivo de la sustancia perdiendo la capacidad de autocontrol sobre el consumo de la sustancia (Koob, 2000). Este trastorno a su vez, es la génesis de diversos y severos problemas asociados para la persona que consume la sustancia como para las personas de su ambiente inmediato constituyendo por tanto, una problemática de salud pública.

Un aspecto intrigante de las adicciones es porque la exposición continua a un reforzador o estímulo placentero puede traducirse tarde o temprano en neuroadaptaciones específicas que afectan a la fisiología cerebral y a la funcionalidad del organismo.

El síndrome de abstinencia es sin lugar a dudas el mayor obstáculo para mantener la abstinencia en el tratamiento de las adicciones ya que es un proceso que hiperactiva al sistema que ha adquirido habituación a procesos fisiológicos generados por el consumo de sustancias adictivas. El periodo de abstinencia puede considerarse como una balanza en la cual por un lado se tiene el mantenimiento de la abstinencia (retiro del consumo de la sustancia por la que la persona tiene una adicción) y por otro, la recaída (retorno a la conducta de consumo) que es donde el *craving* juega su papel para que el individuo caiga de nuevo en consumo (Chesa et, al., 2004). El craving se ha descrito como *un deseo imperioso de generar la conducta de consumo*, haciendo cualquier cosa con el fin de conseguir la sustancia llegando a pensar que su vida

puede estar en riesgo por no consumir y generalmente es acompañado por una ansiedad intensa, disforia, irritabilidad, nerviosismo, conductas impulsivas o agresivas, así como por síntomas somáticos como cefalea y astenia. El craving es en definición una intensificación subjetiva del deseo por consumir ante señales asociadas al consumo (Sanchez et, al., 2001).

Los correlatos funcionales han brindado información importante sobre los sustratos biológicos y las estructuras cerebrales que tienen un papel relevante en el proceso de las adicciones como las modificaciones anatómico funcionales en vías y estructuras implicadas en el sistema límbico. Estos cambios en la plasticidad cerebral que se generan por la administración repetida de sustancias pueden ser perjudiciales afectando el desempeño cognitivo y físico de quienes las consumen (Nestler, 2005).

Hoy en día los principales tratamientos para manejar el síndrome de abstinencia son en gran parte de índole farmacológica. Los tratamientos farmacológicos al menos para los periodos de abstinencia generan algunas problemáticas como eventos adversos principalmente, es por eso que deben de ser usados en forma personalizada en la mayor medida posible y no exclusivamente de manera generalizada e indiscriminadamente para toda la población como en muchas ocasiones se gesta. Con base a lo anterior es menester fortalecer el desarrollo de tratamientos cada vez más eficaces que impacten al participante de manera integral teniendo como objetivo una abstinencia prologada y mantenida a través de un estilo de vida diferente, adaptativo y funcional.

El fenómeno de las adicciones se aborda como una problemática o una enfermedad que genera cambios neuroadaptativos en diferentes estructuras cerebrales por el uso continuo de la sustancia. Con base en lo anterior las adicciones son un fenómeno donde plasticidad neuronal se ve modificada o alterada en circuitos asociados a la recompensa sugiriendo que éstos mecanismos plásticos son de importancia para poder rehabilitar integralmente al usuario de dichas sustancias (Nestler, 2001).

Hoy en día contamos con tecnologías terapéuticas no farmacológicas para poder intervenir de manera oportuna, focalizada y sin los eventos adversos propios de los fármacos. Éstas tecnologías tienen como objetivo "modular" ciertas redes neuronales que puedan estar presentando alguna actividad no adaptativa o funcional para el individuo, ya sea por una hiper o hipo activación en ciertos mecanismos neuronales. Por otro lado, la modificación de la conducta y la integración del individuo a ambientes más adaptativos y saludables para su salud integral es de suma importancia y tiene que ser parte de cualquier tratamiento para generar abstinencias en individuos con consumos problemáticos.

El presente trabajo es un protocolo integral que interviene mediante procesos de neuromodulación a través de estimulación cerebral no invasiva (estimulación magnética transcraneal) abriendo una nueva alternativa de trabajo al algoritmo que se viene utilizando con muchas prob de trabajo que se utiliza actualmente para darle una solución a los obstáculos que presenta el fenómeno comportamiento adictivo.

Conceptos teóricos

I.1.1 Plasticidad Neuronal

El sistema nervioso tiene propiedades de adaptación a los cambios generados en el medio ambiente y en el propio organismo, entre estas propiedades que tienen la capacidad de modificarse se detecta la “plasticidad neuronal” (Schwartz et al., 2001). La plasticidad es la propiedad del sistema nervioso (SN) de generar cambios bioquímicos, moleculares, celulares, estructurales y funcionales con la finalidad de adaptarse a las variaciones del medio ambiente y minimizar fenómenos aversivos como una lesión y/o envejecimiento siendo mecanismo compensatorio (Pascual-Leone et al., 2005). La plasticidad neuronal permite a las neuronas regenerarse tanto anatómica como funcionalmente y formar nuevas conexiones sinápticas. La plasticidad neuronal representa la facultad del cerebro para recuperarse y reestructurarse. Este potencial adaptativo del sistema nervioso permite al cerebro reponerse a trastornos o lesiones, y puede reducir los efectos de alteraciones estructurales producidas por patologías como la esclerosis múltiple, Parkinson, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, dislexia, TDAH, insomnio adultos, insomnio infantil entre otras (Johnston, 2004).

El término plasticidad fue acuñado por primera vez por el psicólogo americano William James al referir la susceptibilidad de modificación de la conducta humana, refiriéndose mayormente a modificaciones conductuales (Berlucchi y Buchtel, 2009). En lo que se refiere a los cambios neuroplásticos, sabemos que el término de plasticidad neuronal en sentido amplio hace referencia a la base neurobiológica que

permite los cambios adaptativos de conducta (aprendizaje y memoria por decir algunos), constituye la base que se dan en las modificaciones que se dan en las adicciones (Malenka & Bear, 2004). El cerebro es la fuente de la conducta humana, su estructura es influenciada por cambios ambientales, por la experiencia y también por modificaciones psicológicas o cognitivas.

En otras palabras, estas modificaciones son mecanismos que se presentan a lo largo del desarrollo ontogénico al momento de adquirir un nuevo aprendizaje o vivencia. De esta manera, todos los procesos que se generen en las aferencias (entrada de información) aunado a las conexiones eferentes (salida de información) de cualquier sistema neuronal van a llevar a que el sistema presente una reorganización en su morfología. Este tipo de cambios ó reorganización pueden demostrarse en diferentes niveles de análisis: conductuales, anatómicos, fisiológicos, celulares, moleculares y epigenéticos (metilaciones y acetilaciones). Los procesos neuronales que se engloban como parte de la plasticidad neuronal son: crecimiento dendrítico, arborización, sinaptogénesis, neurogénesis, cambios en las funciones de las células gliales y mecanismos de protección neuronal (Pascual-Leone et al., 2005; Kinsley and Lambert 2008; Llorens-Martin, et al. 2009).

Una de las situaciones en las que se hace más evidente la plasticidad es al momento de una lesión cerebral, misma que se enfoca en atenuar o equilibrar las consecuencias de la lesión (Lacy et al., 2004). Sin embargo, la plasticidad cerebral es un proceso que se encuentra activo durante toda la vida generando cambios que favorecen la adaptación de un organismo ante situaciones novedosas. De igual manera

cuando hablamos de los mecanismos de aprendizaje y memoria, mismos que sirven al proceso de adaptación de los organismos tenemos que interpretar dichos procesos como fenómenos que forman parte de la plasticidad cerebral. (Malenka & Bear, 2004)

El aprendizaje junto con la memoria de un individuo forman parte de los principales ejemplos y propiedades de la plasticidad cerebral o al menos son los más estudiados, ya que sin ellos no podríamos concebir la adaptación de los organismos a su entorno y como resultado de ello su supervivencia y traspaso de genes a través de su reproducción en última instancia. Estos mecanismos varían según el ambiente, género y estado fisiológico o endocrino de un individuo, sin embargo a pesar de las diferencias individuales podemos afirmar que la plasticidad neuronal en conjunto con sus resultantes es uno de los procesos más importantes para la adaptación y supervivencia de cualquier organismo (Nestler, 2001).

Factores neurotróficos: BDNF y GDNF

Los factores neurotróficos o neurotrofinas (NTF) son una familia de proteínas específicas del sistema nervioso con un papel esencial en la supervivencia, diferenciación y proliferación neuronal durante el desarrollo del sistema nervioso central y periférico. Esto nos indica que tienen un papel importante en los procesos de neuromodulación. Sus efectos neuroprotectores y neuroregenerativos los hacen buenos candidatos terapéuticos para diversas condiciones (Airaksinen y Saarma, 2002). Además de las características antes mencionadas los factores neurotróficos tienen un papel importante en la plasticidad neuronal y en general en la salud y

funcionamiento óptimo del Sistema Nervioso. En seres humanos existen expresiones de este factor en el hipocampo, amígdala, estria terminalis, septum y núcleos del tracto solitario (Murder et al., 1999).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) son los dos factores neurotróficos mayormente estudiados. Ambos tienen diferencias, en el sentido que responden a diferentes receptores. De la misma manera ejercen diferentes efectos fisiológicos y activan diferentes vías de señalización influyendo en la función y resultado (Turner et al., 2012).

El BDNF, el factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina 3 (NT-3) y neurotrofina 4 (NT-4) pertenecen a la familia de neurotrofinas y emiten señales a través de los receptores de tirosina cinasa transmembranales (TrkA, TrkB TrkC) y P75 (con menor afinidad). De este modo, su activación mediante un estímulo externo provoca una cascada interna de reacciones enzimáticas que facilita la adaptación y supervivencia de la célula a su entorno, por mediación de mensajeros secundarios (Stevens et al., 2012).

En resumen, los factores de crecimiento son de suma importancia para el funcionamiento cerebral y su desbalance es indicio de que la neurobiología de un organismo no está funcionando de la mejor manera, impactando en los procesos de plasticidad neuronal y equilibrio funcional (Sharp & Cohen 2011).

I.1.2 Plasticidad en las adicciones y sus fundamentos neurobiológicos.

Como ya se mencionó anteriormente todos los organismos estamos dotados de un sistema que facilita la adaptación y supervivencia a nuestro entorno. Dentro de la ecología existen reforzadores (estímulos que incrementan la probabilidad que una conducta se lleve a cabo) y estímulos aversivos o negativos (estímulos que evitan que una conducta se lleve a cabo o tenga menor probabilidad de ser ejecutada) que se encuentran modelando la conducta de los organismos. A grandes rasgos los reforzadores pueden clasificarse en naturales o artificiales y éstos generan condiciones ambientales para que los individuos aprendan y memoricen cuales de ellos nos acercan a la supervivencia y mantenimiento homeostático.

Existen diferentes tipos de estímulos que refuerzan las conductas o preferencia de los organismos, éstos se pueden clasificar en “naturales” o “artificiales” Los reforzadores naturales son la ingesta de comida y de bebida, las relaciones sexuales y todos ellos esenciales para la supervivencia de la especie. Los reforzadores artificiales pueden ser las sustancias de abuso, los juegos de azar y los videojuegos, por poner algunos ejemplos. El uso repetido de sustancias psicoactivas involucra e intensifica anormalmente los sistemas biológicos que dirigen el comportamiento hacia los estímulos naturales antes mencionados para la supervivencia; esto puede provocar un ciclo de conductas que generen dependencia (Goldstein & Volkow, 2002).

Tanto los reforzadores naturales como los artificiales inciden sobre los mismos sistemas neuronales, de modo que a consecuencia de un uso indebido con estímulos artificiales se produce una modificación en dichos sistemas involucrados en el refuerzo natural (sistemas de recompensa), lo cual se traduce en la aparición de comportamientos poco saludables o adaptativos que persisten a pesar de sus consecuencias negativas y que dan como consecuencia en algunos individuos el fenómeno llamado adicción. Conocemos mucho más de las adicciones químicas, que de las no químicas porque las primeras suponen un grave problema psicosocial para muchas sociedades modernas, aunque las segundas de igual manera generan problemáticas para los individuos y su ambiente inmediato como la adicción a los juegos de azar (ludopatía), al sexo, a las compras y otro tipo de situaciones, sin embargo es menester mencionar que todas estas independientemente del estímulo activan el mismo circuito o las mismas vías de recompensa dentro del cerebro (Potenza et, al., 2019).

Debido a la problemática social que suponen las adicciones se ha investigado sobre los posibles mecanismos psicobiológicos que las sustentan, brindando conocimiento de cómo se regula el reforzamiento, ya sea ante estímulos naturales o ante estímulos artificiales. Independientemente de la sustancia de abuso de la que se este hablando, se podría decir que comparten el mismo mecanismo y estructuras o sistema en donde se llevan a cabo los procesos de motivación por incentivo y recompensa; Sistema mesolímbico dopaminérgico (Figura. 1).

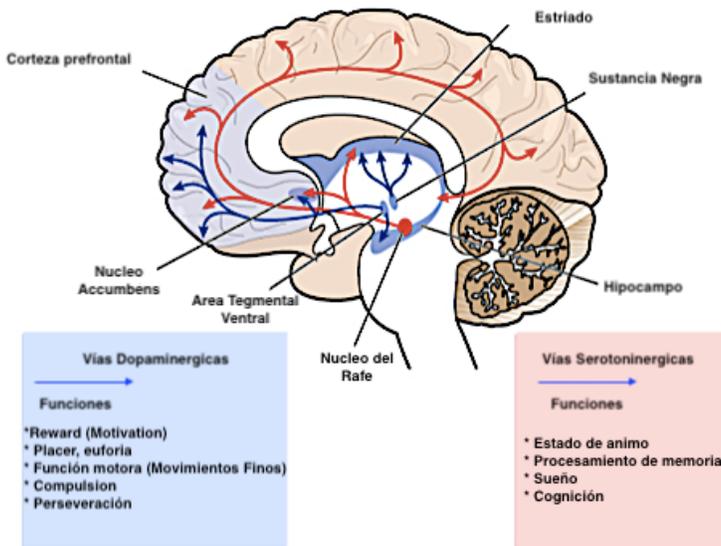


Figura 1. Sistema Mesolímbico Dopaminérgico.

El siguiente circuito se ha identificado como el circuito donde se valida la recompensa o el reforzamiento compuesto por área tegmental ventral, sustancia negra, etc.) y al **cerebro anterior** (cuerpo estriado, amígdala, tálamo, hipocampo, núcleo accumbens cortezas prefrontal y corteza cingulada) que serían las **dianas para ejercer su efecto de recompensa**. Este circuito parece regular las sensaciones placenteras inducidas por reforzadores naturales y artificiales como drogas, juego, Internet, etc. (Nestler, 2005).

Dentro del fenómeno de las adicciones primeramente se generan procesos primarios de recompensa generados principalmente por la liberación de Dopamina, misma que es la mediadora en el circuito que se describe en la figura 1.

Así mismo, si la actividad se mantiene en el tiempo por el uso crónico de la sustancia se generarán cambios neurobiológicos más estables como resultado de la síntesis de nuevas proteínas similares a los que se generan en los procesos de consolidación de aprendizaje y memoria (Chen, et al., 2010).

Todas las diferentes clases de sustancias de abuso aumentan la liberación de dopamina (DA) en el núcleo accumbens (NAc) y esta convergencia junto con evidencia convincente de estudios conductuales indica que el sistema mesolímbico dopaminérgico es necesario para que se lleve a cabo el proceso de adicción. El principal tipo de célula en el área tegmental ventral (VTA) es la dopaminérgica misma

que recibe impulsos excitadores de la corteza prefrontal (PFC), del núcleo Tegmental laterodorsal y del hipotálamo lateral (HL) (hipocretinas/orexinas). Las neuronas dopaminérgicas son inhibidas por interneuronas locales que generan respuestas mediadas por el receptor GABAA, así como por proyecciones GABAérgicas del núcleo accumbens (NAc) y pálido ventral. Las propias neuronas del VTA dopaminérgicas proporcionan proyecciones importantes para NAc y PFC. Por otro lado, el 35% de las neuronas VTA son GABAérgicas y además de proporcionar inhibición local también tienen proyecciones a NAc y PFC (Watson et, al., 2015).

Se sabe que el consumo de sustancias de abuso (cocaína, anfetaminas, opiáceos; morfina y heroína) de manera directa o indirecta terminan generando un tipo de potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo (LTP y LTD) en neuronas dopaminérgicas del VTA y NAc indicando así que generan modificaciones en los sistemas neuroquímicos, en la duración y la fuerza de las conexiones entre neuronas así como la morfología de las mismas (Melis et al., 2002). En otras palabras se puede decir que las adicciones tienen como consecuencia la alteración de la plasticidad tanto estructural como funcional en el cerebro de un organismo.

Se ha visto que una dosis de cocaína genera adaptaciones en sinápsis glutamatérgicas del VTA 24hrs después de su administración en ratones y cambios en los receptores NMDA de glutamato evaluados hasta por 14 días (Ungless et al., 2002, Wenxiao et, al., 2002, Smaga et, al., 2019).

Una de las maneras por las cual se puede inferir que una sustancia es la responsable de generar las modificaciones es a través de experimentos que inducen la actividad de éstos. Con base en lo anterior diversos experimentos reportan la ausencia de modificaciones plásticas a estas drogas de abuso al tratar a los sujetos experimentales con bloqueadores o antagonistas de cada una de las sustancias, reforzando así que el cambio estructural se da por la administración repetida del xenobiótico (Robinson & Kolb 1999, Robinson et al., 2001, Chen et, al., 2008)

Otro de los fenómenos de importancia inducidos por las drogas asociado a la plasticidad es el de la sensibilización. La sensibilización es un proceso neuromodulador en el que las sustancias adquieren la capacidad de hiperactivar los sistemas motivacionales incluso en ausencia de efectos placenteros (Stewart y Badiani, 1993; Vanderschuren y Kalivas, 2000; Nestler, 2001). En otras palabras, el organismo sigue con el deseo de consumir la sustancia incluso cuando ya ha dejado de consumirla o de tener un deseo intenso por ella, un fenómeno que ocurre con mucha frecuencia durante el síndrome de abstinencia.

Así mismo, otro tipo de xenobioticos que presentan cambios morfológicos es el de los opiáceos. El tratamiento crónico de morfina tiene como resultado un **25% de reducción media** en el área y el perímetro de las neuronas de dopamina de VTA, esto motiva a la búsqueda de la sustancia (s) en cuestión y de igual manera a generar conductas de riesgo. La reducción observada en el tamaño celular se basa en

adaptaciones de las proteínas del citoesqueleto y en el deterioro del transporte axoplasmático asociada a la exposición crónica de la morfina (Listos et, al., 2019).

De la misma manera se sabe que el retiro abrupto de morfina genera cambios en el núcleo accumbens dando como resultado una disminución en la densidad de espinas dendríticas del mismo, sugiriendo que el periodo de abstinencia esta dado por modificaciones no funcionales en las conexiones de las regiones asociadas a motivación y recompensa (Wise, 1996, Spiga et, al., 2005, Ghelardini et, al., 2015).

Otro fenómeno muy particular es que casi todas las sustancias de abuso son proinflamatorias generando la activación de las células guíales (microglía y astrocitos) liberando citocinas y mediadores inflamatorios que causan neurotoxicidad como el factor TNF-alfa e interleucinas pro-inflamatorias (Isaza et, al., 2014, Gomes et, al., 2018) .

Todo ello refleja la ductilidad del SNC en respuesta a la presencia y ausencia de las drogas y apunta a la importancia del mantenimiento de la abstinencia que en sí misma puede ser un factor importante para la reversión de los cambios plásticos inducidos por sustancias de abuso. La plasticidad que se genera por las sustancias de abuso, engloba procesos neurotróficos, de neurodegeneración, neuroinflamación y que afectan de igual manera el incremento de consumo y por consiguiente, la salud del individuo que las consume (Nestler et, al., 2005).

Dentro de estos procesos, el de los factores de crecimiento ha sido de gran interés para saber como se puede iniciar y mantener el comportamiento adictivo ya que se les ha vinculado al proceso de plasticidad cerebral en la adquisición de la dependencia mismos que se desarrollaran más adelante (Cortney et, al., 2012).

I.2.1 Síndrome de Abstinencia.

El síndrome de abstinencia es un *conjunto de sintomatologías* que aparecen cuando una persona deja de consumir una sustancia de abuso de manera abrupta, dentro del espectro de síntomas físicos que forman parte del síndrome de abstinencia se encuentran temblores, sudoración, nauseas/vómitos, diarrea, dolor muscular, ansiedad, irritabilidad , dificultad para dormir, depresión y craving principalmente (Volkow et, al.,2006, Piquero et, al., 2019.)

Este fenómeno obedece a una descompensación dentro de los mecanismos regulatorios u homeostáticos de un organismo acompañados por los cambios cerebrales asociados a la sustancia de abuso. La homeostasis es un mecanismo propio de los organismos o de cualquier sistema biológico que tiene como principal objetivo el de mantener un "equilibrio interno". El equilibrio interno, o regulación interna fisiológica o mental siempre es relativo ya que nunca se mantiene al menos en un largo plazo. El síndrome de abstinencia puede explicarse a través de diversos niveles de análisis, la neurobiología contribuye con datos importantes acerca de cómo la desregulación de receptores genera desequilibrio en los sistemas (Obrien, 2009, Piquero et, al., 2019).

Craving

El craving es un fenómeno que se manifiesta durante el periodo de abstinencia y juega un papel activo para que el individuo recaiga en el consumo. El craving es *una intensificación del deseo y/o pensamientos por consumir la sustancia* en cuestión acompañados de dificultad para concentrarse, inquietud/irritabilidad, sentimientos de vacío y desesperanza generadas en su mayoría de las veces de manera repentina o ante señales asociadas al consumo. Este anhelo es una sensación principalmente subjetiva para cada individuo (Chesa et al., 2004, Koob & Volkow, 2010).

Una de las explicaciones que se ha dado en los últimos años es la que hace alusión a las modificaciones plásticas mencionadas con anterioridad (como mecanismo neuroadaptativo). Éste fenómeno es un estado que toda persona con alguna adicción ha experimentado y que consiste en un deseo imperioso de generar la conducta de consumo haciendo cualquier cosa con el fin de conseguir la sustancia pensando incluso que su vida estaría en riesgo si no la consume (Chesa et al., 2004).

La palabra *craving* proviene del inglés «*crave*» ansiar/anhelar, es considerado el factor más importante del abandono terapéutico y es el principal causante de las recaídas después de largos periodos de abstinencia sobre todo porque reaparece durante o después del tratamiento (Kharb et, al., 2018). En la siguiente tabla se puede visualizar de manera más puntual la relación y diferenciación que se da entre el síndrome de abstinencia y el craving (Tabla 1).

Característica	Síndrome de abstinencia	Craving
Definición	Conjunto de síntomas físicos y psicológicos desagradables que surgen tras la reducción o interrupción del consumo de una sustancia adictiva.	Deseo intenso e incontrolable de consumir una sustancia adictiva, incluso después de largos periodos de abstinencia.
Origen	Cambios neuroadaptativos inducidos por la droga en el cerebro.	Mecanismos neurobiológicos, psicológicos y sociales.
Momento de aparición	Poco tiempo después de la última dosis de la droga.	Puede aparecer en cualquier momento.
Duración	Días o semanas, dependiendo de la sustancia y las características individuales.	Variable, puede durar mucho tiempo.
Síntomas	Físicos: temblores, sudoración, náuseas, diarrea, dolor muscular. Psicológicos: ansiedad, irritabilidad, insomnio, depresión.	Anhelo intenso por la droga, pensamientos obsesivos, recuerdos vívidos del consumo.
Rol en la recaída	Aumenta el riesgo de recaída debido al malestar que genera, pero no es el factor principal.	Es un predictor más potente de recaída, ya que representa el deseo irresistible de consumir la droga, incluso en ausencia de síntomas físicos.
Implicaciones para el tratamiento	Requiere manejo médico y farmacológico para aliviar los síntomas y prevenir complicaciones.	Se aborda mediante terapias psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual, que buscan modificar pensamientos y comportamientos relacionados con el consumo de drogas.

Tabla 1. Características del síndrome de abstinencia y el craving. El craving forma mas una característica que se presenta en el síndrome de abstinencia que un fenómeno aislado o diferente, diferenciándose en estas principales características que se presentan en la tabla. (Tomado de Volkow 2010).

De la misma manera no podemos señalar que el craving sea el único factor por el que una persona rompa su abstinencia ya que se integran una serie de factores que pueden ocasionar que un individuo recaiga, pero si podemos decir que es el que

puede llegar a tener mayor peso o inferencia en algún momento dado y con base en eso, es importante atenderlo.

En resumen, se destaca que ambos factores generan efectos conductuales en los que el sujeto otorga una valencia y con base en ello se generan los procesos de disonancia cognitiva (malestar psicológico) que pueden generar un displacer o la búsqueda de placer y de esa manera recaer en el consumo. En términos generales podemos taxonomizar o clasificar las valencias que genera el craving de la siguiente manera:

- Respuestas para evitar los síntomas del periodo de abstinencia (refuerzo negativo).
- Respuesta para evitar los síntomas del periodo de abstinencia (refuerzo negativo).
- Respuesta condicionada a las señales asociadas a la sustancia (estímulos ambientales condicionados).
- Respuesta a deseos hedónicos (se busca un aumento exacerbado en la experiencia positiva).

Aunque existen diferentes conceptualizaciones que han ido apareciendo durante todos estos años, se podrían definir una serie de elementos comunes en las diversas definiciones del craving; así se podría afirmar que: a) El deseo o craving forma parte de la adicción, b) existe una intensificación del deseo ante señales asociadas al consumo y, c) es importante el enseñar a los pacientes a analizar, afrontar y analizar para controlar sus deseos por consumir la sustancia y por último a observar cómo desaparecen sin tener que haberla consumido.

El craving involucra mecanismos neurobiológicos, psicológicos y sociales. La activación del circuito de recompensa del cerebro, la sensibilización del eje hipotálamo hipófisis adrenal (sistema de estrés) y las asociaciones con el consumo de la droga son los principales factores involucrados (Koob & Volkow, 2010).

Con base en lo previo, existen principalmente tres modelos; uno basado en **mecanismos de condicionamiento clásico**, otro basado en **mecanismos cognitivos** y un tercer modelo, que sería el **modelo neuroadaptativo**, mismo que también forma parte de los dos anteriores o se encuentra implícito. Éste modelo proporciona una explicación del craving a partir de la neuroanatomía y de la neuroquímica cerebral (materialismo funcional).

Todos importantes, ya que, con base en la naturaleza y complejidad del fenómeno, éste se debe abordar de manera integral para tener los menores huecos epistemológicos y clínicos y de esa manera dar una respuesta lo más satisfactoria posible.

Existen diferentes mecanismos que conducen al craving durante la abstinencia inicial o durante la abstinencia prolongada. En el caso del alcohol se sabe que durante la abstinencia los mecanismos cerebrales que se han adaptado a la presencia crónica de alcohol, se encuentran en un estado alterado. Este desbalance lleva a una inestabilidad psicológica definida por ansiedad, hiperactividad cardiovascular, dificultades para conciliar el sueño, depresión, falta de motivación y problemas de concentración. Estos síntomas están asociados a una sensación subjetiva de disconfort, que conduce al deseo o urgencia (craving) por consumir de nuevo con el

sentido de volver a encontrarse con funcionamiento «normal» en cada siguiente situación que se enfrente esa afectación. Estos mecanismos de la abstinencia inicial pueden persistir durante periodos considerables de semanas o meses. Si la persona permanece en abstinencia o consume dosis bajas de dicha sustancia los mecanismos cerebrales alterados retornan a su estado original conduciendo a un renovado sentido de bienestar y a una disminución del craving (la persona escapa del discomfort).

Es importante saber que las personas que se mantienen en abstinencia durante mucho tiempo tienen posibilidad de recaer. Estas personas frecuentemente explican una intensa urgencia o deseo para consumir la sustancia en cuestión en forma de pensamientos de consumo que pueden aparecer de manera repentina e ir aumentando en el tiempo.

Situaciones en las que la sustancia fue experimentada con efectos placenteros o en las que fue útil para disminuir el estrés activarían la memoria de recompensa que conduciría de nuevo al deseo de consumo o craving. De hecho los sucesos medioambientales o cambios en el estado emocional de cierta intensidad pueden activar una serie de reacciones neuroquímicas que a través de la experiencia pasada son capaces de reactivar diversos mecanismos en los sistemas cerebrales, conduciendo a la experiencia del craving, en otras palabras y en resumen; el cerebro queda sensibilizado sin importar el paso del tiempo. El tratamiento del craving debe ser integral y abordar las causas subyacentes de la adicción. Terapias cognitivo-conductuales, terapias de contingencia y farmacoterapia son algunas de las opciones disponibles (Brown & Rush, 2007).

Las redes neuronales del craving.

El modelo neuroanatómico mencionado ya anteriormente intenta correlacionar las características del craving con sistemas neuronales específicos a través de correlatos funcionales, a pesar de que el craving también se asocia con factores cognitivos, los correlatos funcionales han sido de gran ayuda y también ayudan a generar epistemologías y respuestas para la generación de tratamientos con targets biológicos específicos con buenos resultados.

A pesar de los factores cognitivos que puedan estar presentes en el fenómeno de las adicciones, los correlatos funcionales brindan información importante de los sustratos biológicos y las estructuras cerebrales que tienen un papel importante en el proceso de las adicciones, como la activación de neuronas del núcleo accumbens que ha sido definido como el <<*centro de la recompensa cerebral*>>, las mismas se activan durante la exposición a sustancias adictivas. Las neuronas del núcleo accumbens tienen proyecciones hacia la amígdala y hacia áreas del córtex frontal. La amígdala además de estar interconectada con regiones que controlan las emociones, juega de igual manera un papel importante en la modulación del estrés y el estado de ánimo.

Las áreas del córtex frontal integran la información sensorial entrante, por ejemplo determinados olores, visiones y sonidos. El **córtex prefrontal dorsolateral** elicita los recuerdos de recompensa por el uso de sustancias y la apetencia. El córtex prefrontal dorsolateral está activado por la información sensorial asociada con situaciones propias del consumo y por la información proveniente de las partes del

cerebro que controlan la emoción y los procesos de recompensa (amígdala y núcleo accumbens). De la misma manera estudios han demostrado a través de tomografías por emisión de positrones (PET) la inducción de craving por cocaína regiones como la amígdala lateral (encargada de procesar emociones como el miedo y la recompensa), Corteza Orbitofrontal lateral (toma de decisiones y recompensa, corteza rinal (implicada en procesamiento de memoria y emoción), corteza prefrontal dorsolateral (planificación y control de impulsos) y cerebelo (implicado en el movimiento y la coordinación) presentan mayor actividad metabólica sugiriendo que éstas estructuras y su activación en conjunto desencadenan el deseo o craving por la búsqueda y consumo de la sustancia a través de las señales del entorno por la activación de áreas involucradas en el procesamiento de recuerdos y emociones (Bonson et, al., 2002, Wexler et al., 2001)

Así, podemos encontrar similitudes entre el craving y las manifestaciones del trastorno obsesivo compulsivo, con base a que una persona con consumo puede experimentar pensamientos recurrentes e irresistibles acerca de la sustancia en cuestión durante el inicio de la recuperación a la dependencia. Los ganglios basales, cuando son estimulados por un input procedente del **córtex prefrontal dorsolateral** o de la amígdala, pueden amplificar o mantener el fenómeno del craving (Tiffany, 1999, Robbins et, al., 2019). De la misma manera, determinadas situaciones estresantes a través de la liberación de cortisol y la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal durante la recuperación podrían activar la amígdala, que a su vez estimularía el córtex

prefrontal dorsolateral y los ganglios basales por consecuencia, resultando en la experiencia del craving (Robbins et, al., 2019) (**Figura. 2**).

Con base en lo previo, podemos resumir que los correlatos funcionales pueden ser de mucha utilidad para diseñar tratamientos que puedan prevenir o reducir el craving mediante diversos mecanismos. Aunado a ello y como ya se menciona el craving también obedece a componentes cognitivos con lo que el tratamiento psicológico es menester y de vital importancia para capitalizar una intervención para cada experiencia de craving (Anton, 1999, Williams et al., 2009, Izzo et al., 2012).

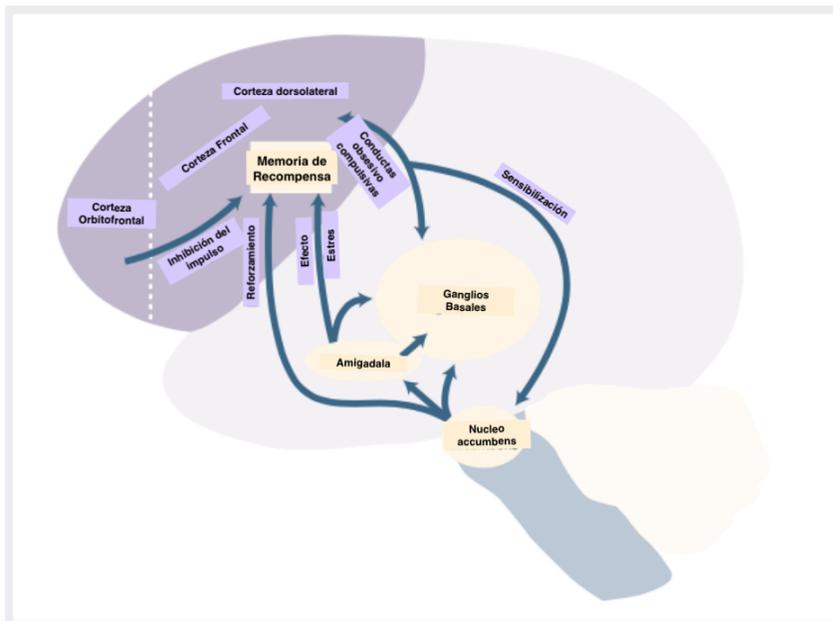


Figura. 2 Regiones del cerebro implicadas en el deseo. Las sustancias activan el núcleo accumbens, el “centro de recompensa” del cerebro. Las células nerviosas (es decir, las neuronas) en el núcleo accumbens envían información a la amígdala, que desempeña un papel en el estrés y las emociones; la corteza frontal (área sombreada), incluida la corteza prefrontal lateral dorsal (DLPFC), donde se cree que se encuentra la memoria de recompensa; y los ganglios basales, que desempeñan un papel en los patrones repetitivos de pensamiento y comportamiento. Las neuronas ubicadas en la amígdala también envían información al DLPFC y los ganglios basales. La DLPFC envía información de regreso a los ganglios basales (una conexión que puede desempeñar un papel en los comportamientos obsesivo-compulsivos) y al núcleo accumbens.

La retroalimentación del DLPFC al núcleo accumbens puede sensibilizar a este último a una mayor exposición al alcohol. El propio DLPFC está controlado por la corteza orbitofrontal, que induce el control de los impulsos (Figura tomada de Anton, 1999).

En resumen, se puede concluir que el craving es un fenómeno complejo que a pesar de que la identificación de su caracterización biológica es de suma importancia como se menciona en la sección anterior no debe reducirse a un simple sustrato biológico, por lo que requiere tomarlo en cuenta o considerarlo desde una perspectiva integral, y debe verse como un tipo de “rompecabezas dinámico” en el que se incluyen factores ambientales/organismicos, y que la interacción de éstas dan como resultado recaídas y por consecuencia el cese de la abstinencia (Figura. 3).

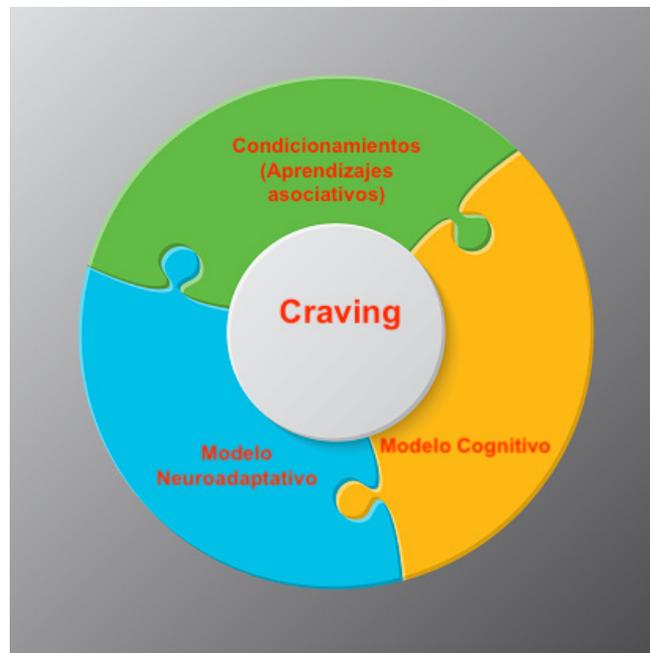


Figura. 3. Componentes del Craving. El craving es un fenómeno que requiere estructurarse como un rompecabezas dinámico entre sus propios componentes y su interacción con el medio ambiente. La literatura lo explica desde varios modelos, que incorporan desde el sustrato biológico, hasta la respuesta del individuo a su ambiente y las situaciones.

De igual manera y con base al análisis del fenómeno, tiene que quedar claro que el tratamiento en ese sentido tiene que ser **integral** de lo contrario los resultados no perdurarán en el futuro. Por último, hay que pensar que la conducta adictiva es un proceso multifactorial y sólo actuando sobre un número importante de factores

podremos controlar el trastorno. Además, hay que considerar que cada sujeto puede tener diferentes factores implicados, por lo que una correcta evaluación del sujeto con adicción es fundamental para el abordaje terapéutico (Llanero-Luque et al., 2008).

Medición del Craving.

¡Lo que no se mide no se mejora!, a pesar de ser un fenómeno difícil de abordar en el que inciden diversidad de aspectos situacionales, motivacionales, cognitivos, emocionales, conductuales, de personalidad y biológicos, la medición de estos estados motivacionales, son de suma importancia porque ayuda para un correcto tratamiento y en la prevención de recaídas futuras. La gran diversidad de estímulos y de mecanismos existentes resultan en una gran variabilidad entre sujetos en lo que respecta a las diferentes experiencias del craving. Como resultado de ello, la medición del craving es de suma importancia. En la literatura se exponen diversos instrumentos que miden diferentes factores; desde variables subjetivas (ansiedad, deseo de consumir, dificultad para resistirse a consumir) hasta variables fisiológicas (temperatura, pulso, niveles de alcohol en sangre y temblor). Entre las medidas de autoinforme desarrolladas se encuentran un conjunto de escalas y cuestionarios que pueden clasificarse en:

1) Instrumentos unidimensionales, frecuentemente de un ítem: Las escalas unidimensionales están compuestas usualmente por un solo ítem del tipo: ¿Cuán fuerte es su deseo de... (fumar, beber, consumir heroína, cocaína), y entre ellas destacan las del tipo analógico visual (puntuación marcando un punto en una línea) y las de tipo Likert (puntuación por categorías discretas).

2) Cuestionarios multidimensionales, formados por varios ítems capaces de

evaluar diversos aspectos del mismo: Los instrumentos multidimensionales parten de la consideración de que el fenómeno del craving se entiende mejor como un continuo que como una medida dicotómica. Autores como Tiffany y colaboradores (1991, 1993) proponen un modelo multidimensional del craving en el que coexisten hasta 5 factores o dimensiones: 1) El deseo de consumir. 2) La intención y planificación del consumo. 3) La anticipación de efectos tanto físicos como emocionales positivos del consumo. 4) La anticipación de una disminución del malestar físico y afectivo como consecuencia del consumo (mejoría en el estado de abstinencia por el consumo). 5) La anticipación de la dificultad de consumir si está el estímulo disponible o, dicho de otro modo, la pérdida del control por el consumo.

3) Cuestionarios de sintomatología teóricamente relacionada con el deseo:

Este tipo de instrumentos incluyen preguntas relacionadas con la sintomatología supuestamente asociada a la aparición del deseo subjetivo (Lowman et al, 2000). En general, la mayoría de los enfoques teóricos están de acuerdo en que a través de medidas verbales autoinformadas (instrumentos multidimensionales), y una vez que se consideran sus limitaciones, se puede acceder, en parte por lo menos, a la experiencia subjetiva del craving, en la tabla 2 se muestran algunos cuestionarios que tienen el principal propósito de medir el craving según diferentes sustancias. Su evaluación repetida y su monitorización tienen además elevada relevancia clínica, tanto para obtener información sobre la evolución del paciente como para tomar decisiones terapéuticas Tabla 2. (Antón, 1999; Guardia et al, 2004).

Sustancias	Nombre del instrumento	Nº ítems	Administración	Localización en Castellano
Alcohol	• Y-BOCS-hd – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for heavy drinkers	10	15'	Modell et al (1992)
	• OCDS – Obsessive Compulsive Drinking Scale	14	5-10'	Anton et al (1995)
	• CCOCB – Versión española del OCDS	14	5-10'	Rubio y López (1999) *
	• ACQ – Alcohol Craving Questionnaire	47 (12)	15' (5')	Singleton et al (1995-6)
	• AUQ – Alcohol Urge Questionnaire	8	3-5'	Bohn et al (1995)
	• PACS – La Penn Alcohol Craving Scale	5	2-3'	Flannery et al (1999)
	• EMCA – Escala Mutidimensional de Craving de Alcohol	12	5-10'	Guardia et al (2004) *
Cocaína	• CCQ – Cocaine Craving Questionnaire	45	15-20'	Tiffany et al (1993) **
	• CAC – Clinical Assessment of Craving	5	5-10'	Weiss et al (1995-97) **
	• Y-BOCS-cd – Escala de Componentes Obsesivo-Compulsivos de la Dependencia de Cocaína de Yale-Brown (adaptación de la Y-BOCS-hd para la cocaína)	10	15'	Tejero y Trujols (2003)
	• MCCS - Minnesota Cocaine Craving Scale	1	1'	Halikas et al (1991) **
	• STCCRR - Simple Test of Cocaine Craving and Related Responses	1	1'	Voris et al (1991) **
Tabaco y otras	• QSU – Questionnaire of Smoking Urges	32 (10)	15' (5')	Tiffany y Drobos (1991)
	• TCQ – Tobacco Craving Questionnaire	47	15-20'	Heishman et al (2003)
	• MCQ – Marijuana Craving Questionnaire	47	15-20'	Heishman et al (2001)
	• BCQ – Benzodiazepine Craving Questionnaire	20	10-15'	Mol et al (2003)
	• HCQ – Heroin Craving Questionnaire	45	15-20'	Heinz et al (2006)
	• Escalas analógico-visuales adaptadas a la sustancia específica	1	1'	

* - Referencia para la localización del instrumento en castellano.
 ** - Instrumento que puede localizarse en Tejero y Trujols (2003).

Tabla 2. Cuestionarios para medición de craving. Algunos cuestionarios o instrumentos para medir el craving. La medición permitirá identificar la efectividad del tratamiento. (Tomado de Iraurgi y Corcuera 2008) .

Finalmente, se les puede enseñar a las personas a quienes se atiende a monitorear por sí mismas sus respuestas de craving que podrían presentarse durante su tratamiento; el reconocimiento de una situación de riesgo o un primer signo de craving podría prevenir una posible recaída.

II. Impacto del Tratamiento Integral para mantener la abstinencia en consumo de cocaína: Neuromodulación, Ejercicio Físico e implementación del Programa de Prevención de Recaídas

Tratamientos farmacológicos actuales para manejar adicciones

Como ya se mencionó anteriormente el periodo de abstinencia y el craving; son fenómenos que impiden que un individuo con problemas de adicciones pueda mantener su abstinencia a corto y mediano plazo, de igual manera se mencionaron las principales vías neurobiológicas por las cuáles el craving se genera y se mencionaron algunos instrumentos de medición que hay en la literatura dependiendo de la sustancia de consumo. A continuación se mencionarán algunos tratamientos actuales y eficaces para el mantenimiento de la abstinencia.

El uso de medicación como tratamiento adjunto en las drogodependencias está basado en la premisa de que el craving, al igual que otros mecanismos de la adicción, está mediado por mecanismos biológicos únicamente síntomas en cuenta los factores psicológicos y sociales. Existen diversas indicaciones farmacológicas aprobadas para el tratamiento de las dependencias, la mayoría de ellas aprobadas para dependencia al alcohol en las que se describe una reducción del craving que contribuye en disminuir la recurrencia en el consumo. De las múltiples sustancias ensayadas, solamente algunas muestran este efecto, y a veces existen datos contradictorios entre los diferentes estudios que hacen plantear dudas acerca de la eficacia de los diferentes tratamientos farmacológicos. A continuación se presenta una descripción de los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento del abuso de alcohol, aunque su uso podría hacerse extensivo a las demás drogas debido al supuesto de que el fenómeno del craving es único e independiente del tóxico utilizado.

Disulfiram.

Este fármaco tiene su uso habitual como interdictor (agente que aminorara los efectos o malestares por la falta de la sustancia que se consume), pero se ha visto que asociado a psicoterapia manifiesta efectividad en cuanto a la disminución de la cantidad de alcohol y la frecuencia de los consumos entre personas con consumo de alcohol en fase de recuperación (Chick, 1992). Aunque este fármaco no ha sido específicamente evaluado en su papel anticraving, se ha comprobado que interfiere en el metabolismo de la dopamina, potencial influyente en el desarrollo del craving (Rogers, 1979).

Naltrexona.

Los péptidos opioides estimulan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, las medicaciones que bloquean la actividad opioide podrían bloquear los efectos reforzantes del alcohol y otras drogas. Usando la naltrexona como fármaco contra el craving, se ha afirmado que reduce el craving de alcohol (Volpicelli, et., al 1992), sin embargo los datos no son consistentes ya que éstos no pudieron replicarse en un estudio siguiente llevado a cabo por el mismo grupo (Volpicelli, 1997). Posteriormente otros estudios han analizado el efecto de la naltrexona mediante cuestionarios de múltiples ítems, como el Obsessive Compulsive Drinking Scale, donde se ha visto que la naltrexona reducía los pensamientos de beber así como la urgencia compulsiva de consumo de alcohol. También influye favorablemente en la subescala del factor de control o resistencia al empeoramiento, más que el placebo cuando se combina con terapia cognitivo conductual (Anton, 1999). En estudios más

recientes, en un estudio multicéntrico en Canadá, se obtuvieron reducciones significativas de las puntuaciones de craving en la escala Obsessive Compulsive Drinking Scale en pacientes tratados con naltrexona (Romack, 2002). Una complicación metodológica presente en diversos estudios podría residir en que se registran conjuntamente el craving y el consumo de alcohol, resultando difícil determinar cuál de los dos aparece primero.

Aún así, el problema queda resuelto porque se ha determinado que el incremento del craving precede al consumo de alcohol, pudiéndose determinar que la naltrexona reduce el craving del alcohol.

Acamprosato.

Los datos más recientes sugieren que su principal efecto está en su acción sobre los receptores glutamatérgicos (Littleton, 1995, Anton, 2001). Un estudio afirma que existe un descenso del craving atribuible a este fármaco, aunque refiere que existen otros estudios en los que no se demuestra eficacia frente a placebo (Pelc, 1996). Además, en muchos ensayos clínicos sobre la eficacia de este compuesto no se evalúa directamente el craving por lo que su papel queda en una interrogante.

Antagonistas dopaminérgicos.

A causa del papel de la dopamina en los mecanismos de refuerzo de la conducta de abuso, se ha planteado el uso de estos fármacos para control del fenómeno del craving. Ya en 1993, en un estudio llevado a cabo sobre pacientes con consumo de alcohol se descubrió una menor sensación de craving y un menor consumo después de haber recibido haloperidol, reforzando la premisa anterior

(Modell, 1993). La utilización de antipsicóticos atípicos resulta de mayor utilidad, principalmente por la menor aparición de síntomas extrapiramidales. Así, en 1998, en un estudio preliminar controlado y a doble ciego con olanzapina sobre el craving estimulado o inducido por alcohol o reactivo a estímulos, se encontró que atenuaba las medidas del craving inducidas por la sustancia y los estímulos asociados a la misma (Hutchinson, 1998).

Otro estudio más reciente, compara los neurolépticos típicos con la risperidona en la dependencia a la cocaína, encontrando que existe mayor reducción en las mediciones del craving con risperidona (Smelson, 2002). En cambio, en un estudio con amisulprida a doble ciego controlado con placebo, no se encontraron diferencias significativas en los cambios de las puntuaciones del craving por alcohol respecto del placebo, detectándose incluso un aumento de las mismas en el grupo tratado con amisulprida (Swift, 1999).

Medicaciones serotoninérgicas.

Los agonistas serotoninérgicos inducen una disminución del consumo de alcohol en estudios de experimentación animal. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, presentan globalmente un papel de reducción del consumo de alcohol, pero particularmente en las determinaciones del craving existen resultados contradictorios (Swift, 1999). Los estudios con buspirona, al igual que los ISRS presentan resultados contradictorios. Encontramos un estudio en el que se reduce la intensidad del craving en pacientes alcohólicos. Aunque se han publicado otros ensayos clínicos controlados en los que no se encuentran evidencias a favor de la

bupirona (Swift, 1999). En un trabajo que utilizaba ondansetron frente a placebo, se encontró disminución del craving en personas con consumo de alcohol de inicio temprano en el grupo tratado (Myrick, 2001).

Gabapentina.

En un trabajo con una muestra de pacientes con consumo de alcohol en abstinencia se detecto una disminución del craving medido con la escala de 14 ítems de la Alcohol Craving Scale (Swift, 1999). Más recientemente, también se encontró una disminución del craving en pacientes dependientes a cocaína (Myrick, 2001). Son pocos los tratamientos farmacológicos que tienen resultados concluyentes acerca de su efectividad en el mantenimiento de una abstinencia incluso a corto plazo.

Tenemos que recordar que el objetivo de un tratamiento farmacológico es el de estabilizar los sistemas neuroquímicos a corto plazo que se encuentren en desequilibrio a causa del cese abrupto de una sustancia (periodo de abstinencia) junto con el componente de cambio cognitivo y conductual y de tal manera comenzar a aprender a no depender de ningún xenobiótico. Sin embargo, el mayor problema de la sociedad occidental es que tiene demasiado arraigada la creencia que necesita de un fármaco como la solución a problemas que obedecen a contexto y conductas no funcionales, (hábitos y costumbres) aunado a que la venta de farmacología obedece a otro tipo de intereses en muchas de las ocasiones.

Es importante hacerle saber a la población que la farmacología no es la panacea sino una herramienta en la cuál apoyarnos y con mayor razón en el fenómeno

de las conductas adictivas, ya que como se mencionó anteriormente es un fenómeno que obedece a muchas dimensiones. El objetivo principal de cualquier tratamiento es el de estabilizar y enseñar a las personas a ser lo más funcionales e independientes posibles sin necesidad de medios exógenos a mediano y largo plazo en la medida de lo posible.

I.3.1 Neuromodulación por estimulación cerebral no invasiva; Presente y futuro del SNC.

Anteriormente se mencionaron los principales tratamientos farmacológicos que se utilizan en el manejo del periodo de abstinencia, muchos de ellos no han demostrado ser del todo eficaces, sin embargo al no contar con otras herramientas terapéuticas para manejar el periodo de abstinencia e incluso dependencia e intoxicación aguda son las estrategias que se utilizan por gold estándar y de manera automática incluso sin terminar de analizar si el beneficio es mejor que el costo, a continuación desarrollaremos algunas de las técnicas que han demostrado tener un efecto terapéutico para los retos que nos puede demandar el sistema nervioso en el futuro, brindándonos mejores respuestas que las farmacológicas actuales. La neuromodulación se define como la modificación de circuitos neuronales específicos a través de estímulos eléctricos variables sin causar lesión del tejido nervioso, por lo tanto, esta implícita la recuperación del estado funcional previo al suspender el estímulo (Aranjo y Espinosa, 2020).

La neuromodulación o también llamada técnica de estimulación cerebral no invasiva se ha implementado como una técnica novedosa, no invasiva y segura ya que prácticamente los eventos adversos son mínimos a través de diferentes dispositivos

que generan el cambio en la actividad eléctrica de los circuitos neuronales para el manejo de diversas patologías en el sistema nervioso central.

En otras palabras, las técnicas de estimulación cerebral no invasiva constituyen herramientas neurofisiológicas no invasivas, focales, indoloras y seguras, que permiten inducir cambios transitorios en los estados de excitabilidad cortical a través de la modulación eléctrica de redes neuronales específicas asociadas a síntomas o condiciones no funcionales. Ésta técnica se realiza introduciendo pulsos magnéticos/ eléctricos sobre un área específica a estimular de acuerdo a la condición en cuestión.

Los impulsos son inducidos a través de un generador de pulsos o estimulador, programado mediante un control externo con los parámetros que ofrezcan la mejor atenuación de los síntomas, mismos que describiremos más adelante.

Recientemente éstas han sido propuestas como técnicas capaces de favorecer la plasticidad cerebral y mejorar el funcionamiento cognitivo. Existen dos técnicas de estimulación cerebral no invasiva: la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS). Ambas presentan un potencial clínico y de investigación prometedor en trastornos del sistema nervioso central.

Ambas difieren en la manera en que se induce la corriente sin embargo el principio es que ambas buscan activar o desactivar una red neuronal, mediante la aplicación de una corriente eléctrica continua, en la cual se pueden modular las siguientes propiedades **(Figura. 4)**.

- **Frecuencia:** Número de impulsos eléctricos ciclo (u onda) por segundo (Hercio o Hertz). En general frecuencias de 130 Hz o mayores inhiben la actividad neuronal.
- **Amplitud:** Es la intensidad en voltios de cada impulso eléctrico.
- **Ancho de pulso:** Es la duración de cada impulso eléctrico en microsegundos.

Inicialmente se creyó que esta técnica simplemente simula el efecto de una lesión realizada para control de síntomas en la enfermedad de Parkinson o en la distonía con la diferencia de ser reversible y modificable en el tiempo al ser programable. Actualmente los modelos experimentales en animales demuestran que la estimulación eléctrica de alta frecuencia tiene efectos diferenciales en la neurona. A través de esta estimulación el cuerpo neuronal altera su metabolismo y disminuye la producción de algunos neurotransmisores. Por otra parte es posible modificar la síntesis de proteínas a distancia. Por ejemplo, en la estimulación del núcleo subtalámico aumenta el transportador de dopamina en los ganglios basales, lo cual es beneficioso en la enfermedad de Parkinson. En el axón hay un efecto de interferencia que logra enmascarar la excesiva actividad errónea de los núcleos estimulados.

Algunos autores sugieren activación en la producción sináptica de GABA facilitando la inhibición. En términos generales es una manera de reprogramar sistemas o redes neuronales a manera de generar un arreglo más funcional y menos hipo o hiper activado como lo es en el caso de **los síndromes de abstinencia**.

Por último y de manera concluyente podemos decir que la neuromodulación es un fenómeno que modula la actividad eléctrica neuronal debido al paso de una corriente eléctrica, de tal manera que el efecto pueda ser una estimulación (facilitación) o una inhibición en uno o varios sistemas neuronales.

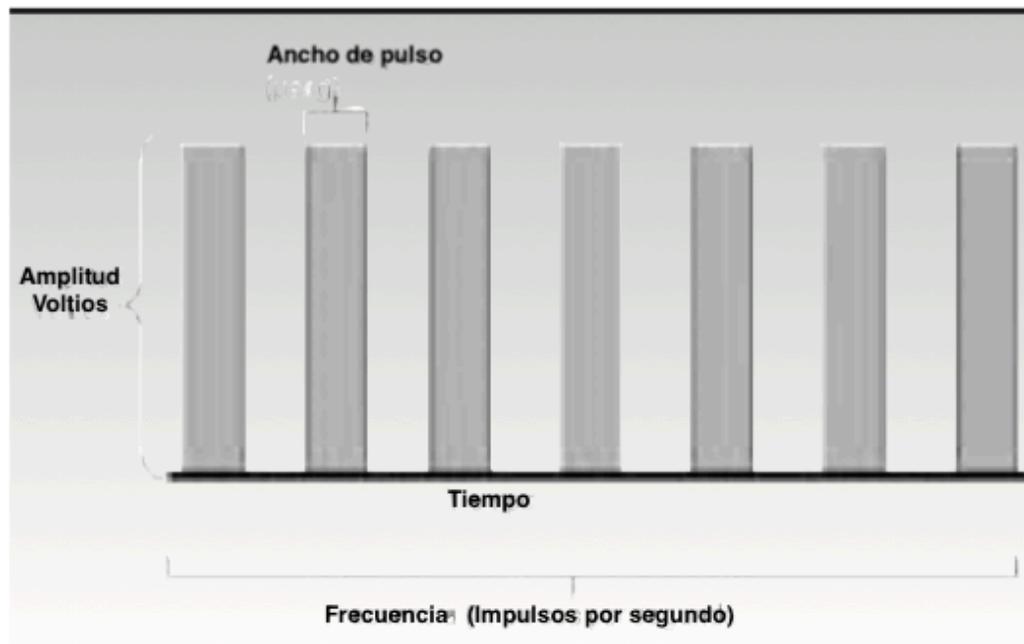


Figura. 4 Imagen de Parámetros de un impulso eléctrico. La neuromodulación tiene tres principales características en cuestión de parámetros para poder llevarse a cabo. Tomado de (Pacual-Leone, 2005).

Se dispone de muchas técnicas o aplicaciones con base en distintos dispositivos que modulan, desde síntomas motores, manejo del dolor, estimulación de nervios periféricos, estimulación cerebral profunda e incluso un “reset” como es el caso de la terapia electroconvulsiva utilizada como “*gold estándar*” para depresiones refractarias o resistentes al tratamiento farmacológico. Sin embargo, al día de hoy hay

una técnica que ha demostrado ser práctica, segura y con un gran potencial terapéutico (Reid et., al, 1998).

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica de neuromodulación no invasiva y segura en la cual no se ha encontrado efecto colateral o evento adverso de importancia (cefalea momentánea) o que genere algún otro malestar como pasa con la mayoría de los fármacos. La neuromodulación ofrece la posibilidad de modular los circuitos subcorticales-límbicos y de producir efectos inmediatos, a corto, mediano y largo plazo siendo ésta, la principal ventaja de su uso. Sin embargo, es necesario entender las formas en las cuales la EMT produce esos cambios en la función neuronal, lo cual ayudará tanto al desarrollo epistemológico en Neurociencias como al tratamiento de ciertas enfermedades.

Numerosos modelos animales han sido importantes para tratar de entender los mecanismos de acción de la EMT. Así por ejemplo, usando monos rhesus implantados con electrodos intracraneales se ha comprobado que la EMT repetitiva induce corrientes eléctricas que modifican redes neuronales (Lisanby et al., 1998).

En roedores, se han hallado efectos antidepresivos después de la estimulación (Fleischmann et al., 1996; Pope et al., 2001) y por otro lado mejorías en pacientes humanos con diversos tipos de dolores, como migraña (Dodick, 2010), dolor neuropático (Knotkova y al., 2010) y tinnitus (Meeus et. al, 2009).

Con lo que respecta a la EMT, se han visto los efectos terapéuticos de la estimulación en diferentes paradigmas o condiciones del Sistema Nervioso, como **Depresión, Parkinson, Huntington, Alzheimer, Esclerosis Múltiple** y últimamente nuevos protocolos involucrados en **adicciones** sin importar la sustancia ya que lo que se regula/modula es el proceso de la misma red de recompensa que es activada por **cualquier sustancia de abuso**, sin embargo, se incluyen; *tabaco, cocaína, alcohol entre otras*. (Ekhtiari, 2019, Azevedo y Mammis 2016). La investigación de las aplicaciones de la estimulación cerebral no invasiva, específicamente la estimulación magnética transcraneal EMT ha tenido en la última década un crecimiento exponencial en el área de la psiquiatría, neurología y medicina de rehabilitación.

A pesar de ello, su uso como herramienta diagnóstica y terapéutica en la práctica clínica es escaso. La EMT permite el estudio in vivo del funcionamiento cerebral gracias a su capacidad de evaluar la excitabilidad cortical y la plasticidad cerebral.

Estas medidas se traducen en correlatos neurofisiológicos que, a su vez, pueden constituirse como *marcadores biológicos* que caractericen y faciliten el diagnóstico de los trastornos en el sistema nervioso central.

Como ya se mencionó anteriormente la EMT es una técnica de estimulación cerebral no invasiva focal, indolora y segura, cuyo potencial terapéutico subyace en la capacidad de inducir cambios transitorios en los estados de excitabilidad cortical y la plasticidad cerebral, favoreciendo la modulación de redes neuronales disfuncionales o que no están siendo lo mayormente adaptativas posibles generando sintomatologías.

Clásicamente se ha considerado que la etiología de los trastornos psiquiátricos se relaciona con alteraciones en la actividad de regiones cerebrales específicas como consecuencia del déficit en sus mecanismos de neurotransmisión (endofenotipos electroencefalográficos ó Psicofisiológicos). **Sin embargo, algunos trastornos psiquiátricos podrían conceptualizarse de mejor manera como trastornos de circuitos cerebrales específicos (circuitopatías), más que como alteraciones cerebrales focales o en la neurotransmisión** (Pascual Leone et al., 2008).

Las alteraciones en los circuitos cerebrales podrían ser consecuencia de alteraciones congénitas o adquiridas debido a la conectividad disfuncional. La presencia de mecanismos aberrantes de plasticidad cerebral podría alterar el desarrollo de circuitos cerebrales específicos, constituyendo un mecanismo causal de algunas condiciones cerebrales. **Desde esta conceptualización, hay evidencias de numerosas enfermedades neurológicas y psiquiátricas en la infancia y en la adolescencia que presentan alteraciones en la plasticidad cerebral** (Rapoport et al., 2008).

Otras de las estructuras que se ven envueltas en muchas conductas no adaptativas si su funcionamiento no es el idóneo es la corteza prefrontal. Ya que si su actividad se encuentra con una hiperfunción podría ser responsable de las alteraciones en la sociabilidad, atención y comportamientos repetitivos de estos pacientes.

Otros trastornos psiquiátricos infantiles, como **el síndrome de Gilles de la Tourette, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), el TDAH y los trastornos de la conducta alimentaria, como la bulimia nerviosa y la anorexia nerviosa, presentan alteraciones funcionales en los circuitos frontoestriatales** (Sonuga, 2005). La psicopatología observada en estos trastornos presenta una estrecha relación con la capacidad de regular las respuestas emocionales y de inhibir conductas o impulsos dirigidos a la gratificación inmediata, el funcionamiento ejecutivo y el control inhibitorio, fenómenos descritos en las adicciones de igual manera. Estas funciones Neuropsicológicas parecen depender de la maduración de los circuitos fronto estriatales (Rubia et al., 2006). **Las alteraciones en la maduración de estos circuitos o la presencia de una plasticidad alterada podrían contribuir a la aparición de psicopatología relacionada con la capacidad de autorregulación, control inhibitorio y funcionamiento ejecutivo.** Desde esta conceptualización etiológica y fisiopatológica, la actuación focal sobre los circuitos y áreas disfuncionales podría constituir una estrategia terapéutica valiosa para todas las personas. La EMT es capaz de modificar el estado de excitabilidad cortical de forma focal y no invasiva, así como de favorecer y guiar la plasticidad cerebral, constituyéndose como una herramienta terapéutica y diagnóstica muy prometedora.

Este tipo de intervención podría además favorecer la adquisición de patrones de funcionamiento cerebral más eficientes y duraderos en el tiempo ya que la plasticidad cerebral tiene la capacidad de ser un proceso activo a lo largo de toda la vida. La EMT es una técnica de estimulación cerebral focal, indolora y no invasiva que sigue los

principios fundamentales de inducción electromagnética, donde la corriente eléctrica en la bobina de estimulación genera un campo magnético y éste a su vez genera una corriente eléctrica que influye en los potenciales eléctricos de las membranas neuronales (**Figura. 5**).

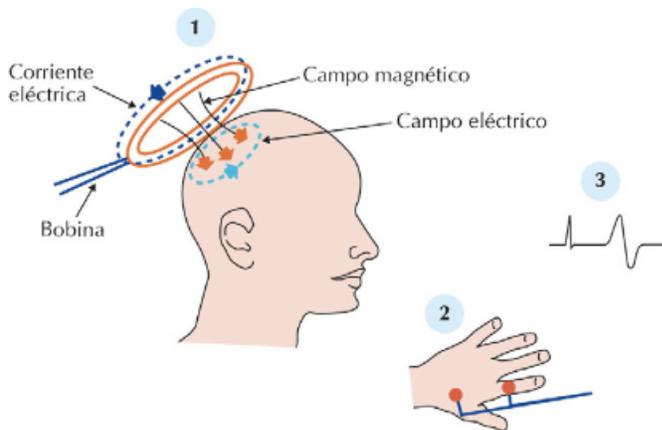


Figura. 5 Principios de la estimulación magnética transcraneal (EMT). 1, la corriente eléctrica en la bobina de estimulación genera un campo magnético que induce en la corteza cerebral una corriente eléctrica paralela y de sentido inverso; 2 y 3, cuando la bobina se sitúa sobre la corteza motora, se registra una respuesta motora o un potencial motor evocado a través de un sistema de electromiografía estándar. Imagen tomada de Pascual-Leone (2014).

La proporción de cambio de este campo magnético induce un flujo de corriente eléctrica en los conductores cercanos. Así, cuando la corriente eléctrica pasa a través de la bobina de estimulación y esta se coloca tangencialmente sobre el cráneo, se genera un campo magnético que a su vez induce una corriente eléctrica intracraneal paralela y de dirección inversa que estimula focalmente la corteza cerebral. La magnitud del campo eléctrico y de la corriente producida dependerá de la proporción de cambio del campo magnético. Cuando la bobina se sitúa sobre la corteza primaria motora y se aplica una intensidad adecuada, se obtiene una respuesta motora en la mano contralateral de la corteza del hemisferio estimulado (Kobayashi M, y Pascual-Leone, 2003). Esta respuesta motora, o potencial motor evocado (PEM) a su vez es recogida y potencialmente medible por un sistema de electromiografía estándar. La corriente intracraneal inducida fluye de forma paralela a la superficie del cerebro,

activando preferencialmente los elementos dispuestos horizontalmente, que en su gran mayoría están compuestos de interneuronas y neuronas piramidales (Maeda F, y Pascual-Leone, 2003.) La forma de la bobina de estimulación determinará la magnitud del área estimulada y por tanto la focalidad, de forma que, las bobinas circulares estimularán áreas de corteza cerebral amplias, mientras que las bobinas en forma de ocho estimularán áreas de aproximadamente 1 cm² (Figura. 6)

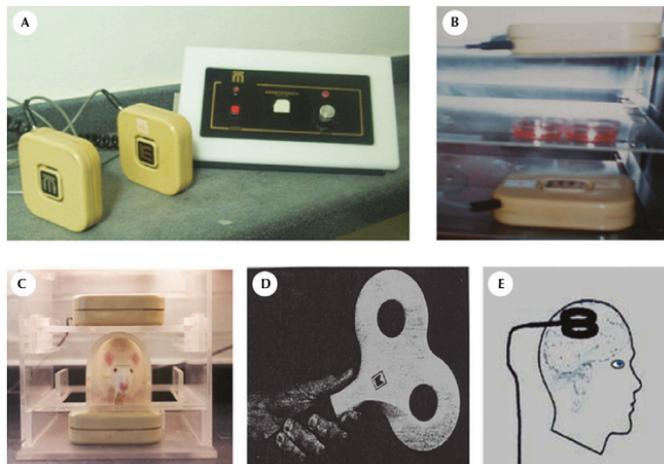


Figura. 6. Dispositivos de estimulación magnética cerebral no invasiva

A. Aparato con un par de bobinas. B. Bobinas colocadas dentro de incubadora (estudios *in vitro*). C. Estimulación *in vivo*. D. Bobina en forma de ocho de un estimulador magnético transcraneal. E. Esquema de la EMT en pacientes. Imagen de Pascual-Leone (2014).

Mecanismos de la estimulación magnética transcraneal (EMT).

La estimulación magnética transcraneal se basa en el principio físico descrito por Michael Faraday en 1831 y cómo ya se mencionó anteriormente consiste en la aplicación de una radiación electromagnética que atraviesa la cavidad craneal.

La incidencia de esta onda electromagnética sobre el tejido cerebral (corteza) puede desencadenar la estimulación o inhibición del mismo (Pascual et. al., 2008). Los

modelos animales se consolidan como una herramienta útil para la comprensión de los procesos físicos, químicos, fisiológicos y celulares que subyacen en sus efectos, así como para la descripción de frecuencias y características idóneas del estímulo electromagnético. A la hora de programar una sesión de EMT deben tenerse presentes las siguientes características del pulso:

Tipo de EMT (simple, pareado, continuo, repetitivo, etc.), frecuencia, intensidad, ritmo, tiempo entre pulsos, duración de la sesión y tiempo entre sesiones. Esto conlleva la existencia de diferentes modalidades de EMT, entre las que podemos destacar (Sonuga et al., 2005, Rapoport et al., 2008) las siguientes:

- EMT simple (EMTs; en inglés: *simple transcranial magnetic stimulation* [sTMS]): caracterizada por la descarga de un único pulso electromagnético sobre la corteza cerebral.
- De pulsos pareados [EPP; en inglés: *paired pulse stimulation* (PPS)]: aplicación de dos pulsos seguidos que, a su vez, pueden ser de las mismas características o de características diferentes.
- **Estimulación asociativa pareada** (EAP; en inglés: *paired associative stimulation* [PAS]): aplicación de dos pulsos de energías diferentes (Rinaldi et al., 2008, Sonuga-Barke, 2005).

- **Estimulación mediante cuadripulsos** (ECP; en inglés: *quadripulse stimulation* [QPS]): basada en la hipótesis de que el número de pulsos por sesión es un factor importante en su efecto (Johnston, 2004, Rapoport et al., 2008).
- **EMT repetitiva (EMTr; en inglés: *repetitive transcranial magnetic stimulation* [rTMS])**, caracterizada por la emisión de varios pulsos de una intensidad determinada por unidad de tiempo, definida como tren.
- **EMT theta burst (ETB; en inglés: *theta burst stimulation* [TBS])**: estrategia consistente en la aplicación de ráfagas repetidas de estímulos electromagnéticos de alta o baja frecuencia.
- Según la frecuencia EMTr puede ser definida como de «baja frecuencia» (≤ 1 Hz) o de «alta frecuencia» (> 1 Hz). Convencionalmente, los estudios llevados a cabo en animales utilizan rangos de frecuencia de 0.3-1 Hz como estimulación de baja frecuencia y entre 5-20 Hz como de alta frecuencia. La importancia de este parámetro en la configuración de la EMT estriba en su poder modulador de la excitabilidad neuronal. Así, la baja frecuencia induce un efecto inhibitorio, mientras que las altas desencadenan un efecto excitador (Marsh et al., 2009). Diferentes estudios muestran cómo la duración de los efectos conseguidos mediante EMTr dependen en gran medida del número de pulsos aplicados (Rubia y cols, 2006), situación corroborada en estudios experimentales con animales (Kobayashi y Pascual-Leone 2003).

Dentro de los mecanismos de acción de la EMT se han identificado los principales mecanismos de acción o al menos los que tienen mayor participación entre los que destacan **la liberación de neurotransmisores, eficiencia transináptica, las vías de señalización, expresión de genes, fenómenos de neurotrofismo y la neuroplasticidad** (Medina, 2010., Peinemann et al., 2004, Abraham, 2003, Arias-Carrion, 2008).

Neuromodulación por ejercicio aeróbico

Como se mencionó anteriormente, existen ciertos mecanismos propios de la plasticidad cerebral que intervienen en procesos o fenómenos que pueden afectar el funcionamiento óptimo del estado físico dando como resultado condiciones o conductas desadaptativas como es el caso del comportamiento adictivo. Por otro lado, se ha mencionado la neuromodulación como una estrategia terapéutica que actúa a través de principios eléctricos moduladores mediante dispositivos que ayudan o coadyuvan a los diferentes tratamientos del sistema nervioso. Aunado a esto, se sabe que existen o podemos implementar otro tipo de estrategias que tienen o generan el mismo efecto "*neuromodulador*". Una de estas estrategias es el ejercicio aeróbico, mismo que puede utilizarse como una herramienta o estrategia dentro de una terapia de *activación conductual*. La activación conductual ha demostrado su eficacia en condiciones como la depresión y ansiedad principalmente (Ferster, 1973; Hopko et al., 2011; Lejuez et al., 2011). De la misma manera el ejercicio aeróbico ha demostrado tener un impacto fisiológico al equilibrar varios factores importantes como la respuesta al estrés y además brindando efectos de bienestar físico y emocional así mismo es importante mencionar que no hay que confundir la terapia de activación

conductual con ejercicio aeróbico (sin embargo una puede ser parte de la otra como estrategia). Aunado a eso, la activación aeróbica ha demostrado mantener óptimos de manera natural los niveles de algunos factores de crecimiento importantes para la plasticidad neuronal, mismos que se encuentran en desequilibrio en el fenómeno de las adicciones, sugiriéndonos que estos mismos pueden ser utilizados como marcadores biológicos para poder inferir el estado neurobiológico de una persona con consumo de sustancias. De igual manera plantearemos que la natación puede ser una buena alternativa como método de neuromodulación por ejercicio aeróbico dentro de un tratamiento integral para el mantenimiento de la abstinencia a corto, mediano y largo plazo.

El ejercicio aeróbico, tiene/genera sus efectos terapéuticos a través de diversas dianas o sistemas fisiológicos; entre los principales son la atenuación de la respuesta endocrina, el sistema cannabinoide, el sistema opioide, en la modulación de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico y uno de los que son de nuestro interés en la expresión de factores de crecimiento como el BDNF (Heijnen et al., 2016).

La atenuación a la respuesta del estrés se da principalmente por la inactivación del cortisol a cortisona a través de la restauración homeostática dando como resultado a una respuesta saludable o adaptativa ante el estrés, dicho proceso tiene lugar dentro del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. El ejercicio aeróbico requiere una intensidad de al menos el 60% del VO₂max (consumo máximo de oxígeno) para provocar una respuesta de cortisol fiable (Labsy et al., 2013).

Se sabe que el ejercicio aeróbico genera una respuesta adaptativa al estrés ya que después de un día de descanso los niveles de cortisol tanto en saliva como en orina de los deportistas de resistencia regresan a ser similares al de las personas sedentarias (Gouarné et al., 2005; Labsy et al., 2013). La inactivación de cortisol en cortisona aumenta proporcionalmente a la cantidad de ejercicio (y por lo tanto al aumento de cortisol, Gouarné et al., 2005). Sin embargo, este no es el caso del estrés psicológico crónico, que conduce a una mayor respuesta de cortisol al despertar, sin una inactivación del cortisol (Wüst et al., 2000). Por lo tanto, lo que diferencia al estrés físico del estrés psicológico es la mayor inactivación del esteroide activo (cortisol) en el esteroide inerte (cortisona).

Éste mecanismo es crucial porque protege a las personas entrenadas contra los efectos nocivos del aumento prolongado de la secreción de cortisol, que incluyen hipertensión, hiperglucemia, episodio depresivo mayor y anorexia nerviosa (Gouarné et al., 2005; Whitworth et al., 2005; Ehlert et al., 2005).

Por lo tanto el cortisol es un buen marcador biológico para saber el estado o la respuesta ante los estresores o desencadenantes con los que tiene interacción una persona y qué tan adaptativa se torna su respuesta a los mismos.

Como ya se mencionó otro sistema que se ha visto tiene una implicación en el ejercicio aeróbico y el comportamiento adictivo es la familia de los factores de crecimiento que a continuación se desarrollaran.

Ejercicio físico y BDNF

Diversos estudios muestran los efectos benéficos del ejercicio físico sobre funciones cognitivas (Ferreira et. al. 2011; Gall, 2000; Janssen et. al., 2014; Maureira et., al., 2015), incluso efectos positivos sobre el rendimiento académico (Dwyer, et al., 2001; Fredericks et., al., 2006; Linder, 1999; Maureira, et al., 2014), los cuales se explican por el aumento de la densidad sináptica, aumento de la vascularización y glías, por neurogénesis, neuroplasticidad, etc. (Kramer y Erickson, 2007). Como se ha explicado el BDNF está íntimamente relacionado con la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo (PLP), siendo un aspecto importante el hecho que dicha proteína puede ser generada mediante la estimulación con el ejercicio físico (Cotman y Bertchold, 2002). El camino bioquímico que lleva desde el ejercicio físico a la neuroplasticidad es complejo y está determinada por la intensidad y duración del ejercicio físico, por ejemplo, el ejercicio moderado (cerca al 75% del VO₂max) produce aumento de: glucosa, lactato, hidroxibirato y glicerol en plasma (López y Fernández, 2006). Lo anterior produce cambios sanguíneos como hipoxia, hipoglicemia, hipoinsulinemia y aumento de lactato en sangre, los cuales estimulan al núcleo ventromedial del hipotálamo a liberar la hormona somatocrinina u hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), la cual a su vez estimula a la adenohipófisis a liberar hormona del crecimiento (HC) que se relaciona con la reproducción celular (Guyton y Hall, 2011).

En una segunda etapa la HC estimula la liberación del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) desde el hígado. Esta corresponde a una hormona similar a la

insulina y que posee efectos anabolizantes a nivel del músculo esquelético, cartílago, hueso y piel (Contreras et al., 2006). La IGF-1 viaja por vía sanguínea junto a sus proteínas de transporte en plasma (IGFBP-1 al 6) hasta alcanzar alguno de sus dos tipos de receptores: a) receptor de IGF-1 (IGF-1R), un receptor transmembrana tirosina quinasa, con el cual posee una gran afinidad y; b) receptor de insulina, con el cual posee baja afinidad (Rodríguez et al., 2007). Estos receptores se encuentran en muchos órganos incluyendo el sistema nervioso, en regiones como el hipocampo, septum, amígdala, etc. Aquí la unión de IGF-1 y IGF-1R puede activar dos vías de señalización:

- La proteína adaptadora Shc, la que produce el posterior reclutamiento de la proteína receptor-ligando de factor de crecimiento 2 (Grb2), activando la vía ERK que produce la activación del factor de transcripción CREB, la misma vía que activa el receptor TrkB.
- Activar el receptor IRS-1 que activa el fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) terminando en Akt que produce la activación del factor de transcripción CREB (misma vía que activa el receptor TrkB). Por lo tanto, IGF-1 activa cascadas de señales que terminan en la transcripción de genes CREB que producen proteínas BDNF, FMRP, ARC, C-fos, Egr1, etc. (Xu et al., 2014).

El BDNF puede ser secretado como neurotransmisor hacia otra neurona o sobre sí misma, como también es utilizado para activar la inserción de receptores en las nuevas espinas dendríticas. Finalmente, la síntesis de BDNF es estimulado por la

práctica de ejercicio físico, el cual se convierte en una herramienta no sólo de acondicionamiento físico, sino también de mejora de procesos cognitivos por la vía de estimulación de cambios morfo-funcionales de conexiones neuronales.

Las futuras investigaciones apuntan a determinar los tipos de ejercicio físico y las cargas necesarias para estimular los procesos moleculares que permitan mejorar los procesos cognitivos como la atención, memoria, planificación, inhibición, etc., siendo la educación física la disciplina llamada a cumplir con este papel tan importante. Ahora bien, existen bastantes estudios en los cuales se han probado los efectos del ejercicio dentro del paradigma de las adicciones, los resultados son inconclusos ya que el efecto deseado (que el sujeto mantenga la abstinencia) la actividad aeróbica depende de muchos factores, identificándose entre los principales: Tipo de actividad física, duración y frecuencia en las que se realiza la actividad física. De la misma manera la efectividad de que una actividad surta efecto dependerá de la intensidad de la misma.

El ejercicio aeróbico cómo se mencionó anteriormente genera efectos neurobiológicos benéficos para los organismos, el resultado además de efectos benéficos es el sentimiento de bienestar asociándose así a una actividad placentera. Recuerde que cuando un contexto genera placer se activan circuitos de recompensa haciendo al organismo sensible al mismo. El ejercicio puede sensibilizar este circuito haciendo más probable que una persona pueda experimentar los efectos de una sustancia en el dado caso que la llegara a consumir o hacerse más dependiente de

esta actividad para experimentar sus efectos placenteros, si bien podemos decir que preferimos que una persona se haga “adicta” al ejercicio en lugar de al consumo de alguna sustancia; sin embargo, es importante recalcar que cualquier extremo es perjudicial para la vida de las personas.

Además de esto, se ha vislumbrado que el tipo de actividad tiene una importancia en la adopción de consumos de sustancias sin embargo aquí las variables son más de índole social ya que la misma convivencia puede generar que por cuestiones de aceptación a un grupo en específico las personas se vean influenciadas por el contexto a experimentar consumos, por ejemplo los deportes de equipo presentan una alta probabilidad de que sus integrantes puedan presentar conductas de consumo probablemente por las dinámicas que se pueden llegar a presentar (Escobedo et al., 1993). La intensidad y el tipo de competencias al que estos equipos pueden exponerse es de importancia de igual manera, se sabe que la diferencia entre practicar un deporte de manera intensa o moderada puede influir en que un equipo tenga mayor o menor probabilidad de consumos, muy probablemente para mitigar el estrés que una competencia puede ocasionar en el equipo (Kulig et al., 2003; Melnick et al., 1997; Pame et al., 1996). En general podemos concluir que el ejercicio en si no es una herramienta determinista para que alguien deje el consumo o mantenga su abstinencia ya que es un fenómeno multifactorial en donde la raza, el género y el nivel sociocultural influyen en que éste se implemente; sin embargo es una herramienta que puede utilizarse y que en términos generales brindara una mejor calidad de vida al individuo.

Natación como ejercicio aeróbico para el manejo del periodo de abstinencia.

Cualquier actividad que genere una activación aeróbica moderada puede traer beneficios sin embargo como ya se menciono anteriormente la natación se ha mostrado como uno de los deportes más completos en los que el resultado es individual a pesar de poder conjugarse como un deporte de equipo. Así mismo, es de los deportes que ha demostrado brindar los mayores efectos en lo que al bienestar psicológico y físico se refiere. Existen algunos estudios que han demostrado un incremento en la síntesis de serotonina mediante 30 minutos diarios por cuatro semanas, mostrando de igual manera efectos antidepresivos (Meeusen et al., 1995). Otros de los beneficios de nadar es que ponen en marcha los principales grupos musculares del cuerpo. Además de estimular el sistema cardiovascular, el trabajo realizado resulta mucho mayor que en otras actividades, gracias a la resistencia del agua. Otra ventaja es que el cuerpo, al estar sumergido, recibe menos impacto físico, y resulta más fácil moverse. Se sabe también que tiene impacto en el sistema opioide, generando un incremento en la expresión de endorfinas en el hipocampo ayudando así a los procesos de aprendizaje y memoria sugiriendo que podría estar ayudando a la expresión de factores de crecimiento como BDNF de igual manera (Leia et al., 2021).

Por otro lado, ha demostrado inducir estados meditativos, frenar el deterioro cognitivo y disminuir la inflamación en el hipocampo y aumentando el BDNF (Hu Zhang et al., 2022). Con base a lo previo el ejercicio aeróbico como estrategia de activación conductual con todos sus componentes terapéuticos se formula como una buena estrategia terapéutica, para atender la problemática biológica que puede

desencadenar el desbalance que genera un proceso de abstinencia y por otro lado para intervenir en el trabajo cognitivo y así mantener una abstinencia a mediano y largo plazo.

Programa de Prevención de Recaídas.

El abuso de sustancias es un fenómeno que integra o está compuesto por factores biopsicosociales, de tal suerte que el *trabajo cognitivo* como ya se mencionó anteriormente es de vital importancia para que una persona que quiera mantener su abstinencia a largo plazo tenga éxito. El programa de prevención de recaídas (PPR) dota al individuo de herramientas psicosociales para que éste pueda manejar los desencadenantes a los que se puede enfrentar en un futuro, brindándole autoeficacia y mejores estilos de afrontamiento a su ambiente inmediato. El programa de Prevención de Recaídas está basado en el modelo teórico de Marlatt y Gordon (1980, 1985) y está diseñado para quienes ya han logrado la abstinencia y desean mantenerla, como para quienes siguen consumiendo y desean dejar de hacerlo.

Una recaída se presenta cuando la persona que ha logrado mantenerse sin consumo se expone a una situación de riesgo y no es capaz de responder con estrategias de enfrentamiento para mantener la abstinencia. Según este modelo, si el usuario es capaz de dar una respuesta adecuada ante la situación de riesgo, es decir, eliminar o desactivar la fuerza que lo empuja al consumo, la probabilidad de recaída disminuirá significativamente ya que experimentará una sensación de control, que además incrementará su percepción de autoeficacia. A medida que incremente el tiempo de abstinencia y el usuario enfrente eficazmente cada situación de riesgo, la

percepción de control aumentará de forma acumulativa y la probabilidad de recaída disminuirá (Marlatt, 1993; Marlatt y Gordon, 1985).

El primer supuesto del modelo de prevención de recaídas es que las respuestas cognitivas y afectivas (específicamente la atribución de causa de la recaída) que se dan ante el primer “resbalón” o caída, después de un periodo de abstinencia, determinan si la caída es o no seguida por un retorno total a la conducta anterior (hábito), lo cual se consideraría propiamente como una recaída. Desde esta perspectiva teórica, la recaída es un proceso de cambio, una serie de eventos que pueden o no avanzar hacia un retorno a los niveles de la línea base. Con base a lo previo el programa consta de principales objetivos que dotan al usuario de una autoeficacia a través de:

De esta manera, se sugiere cuestionar si es posible preparar a una persona mediante una intervención para que anticipe la probabilidad de una recaída y pueda llevar a cabo conductas preventivas que favorezcan el aumento en la seguridad o sensación de control (autoeficacia) mientras logra mantenerse en abstinencia. Esta sensación de autocontrol continúa hasta que la persona está en una situación de riesgo. Una situación de riesgo consiste en cualquier situación que amenaza a la sensación de control del individuo e incrementa el riesgo potencial de recaída.

En un análisis de episodios de recaída en personas con una variedad de conductas adictivas, se identificaron tres situaciones de alto riesgo que se asociaron con un mínimo de 70% de las recaídas reportadas: **emociones negativas** (35 % de los casos), *conflictos interpersonales* (16%) **y presión social** (20%) (Michael, et al., 1980). Existen varias situaciones de alto riesgo que facilitan el comportamiento adictivo y pueden alertar a la gente de problemas potenciales; el objetivo es reconocerlas y aplicar una combinación de acciones para evitar que el hábito, el aprendizaje y hábito de consumo dominen e influyan en el individuo para su elección hacia consumir. Estas situaciones de riesgo se categorizan en ocho áreas (Annis 1986):

Emociones desagradables (ED) 2. Malestar físico (MF) 3. Emociones agradables (EA) 4. Probando autocontrol (PA) 5. Necesidad física y tentación (NF) 6. Conflicto con otros (CO). 7. Presión social (PS) 8. Tiempo placentero con otros. Una persona puede responder a estas situaciones de riesgo de dos diferentes maneras:

1. Anticipar y prevenir la ocurrencia de una recaída después de iniciar el intento de cambiar el hábito de consumo.
2. Ayudar al individuo a recuperarse de un “desliz” o caída antes de que ésta se convierta en una recaída al regresar a los mismos niveles de línea base de la conducta “blanco”.

En esta perspectiva, el individuo será capaz de aplicar nuevamente las habilidades y aptitudes aprendidas, sin la necesidad de contar con un apoyo externo como la disponibilidad de un terapeuta o algún otro grupo de apoyo: se le enseña al participante a constituirse en un agente de cambio. Por ello, en programas de

tratamiento de autocontrol, como el PPR, el objetivo es enseñar a las personas para aprender a lograrlo por su propia cuenta.

Entonces bien, a manera de resumen el consumo crónico de cualquier sustancia genera cambios neuroadaptativos que terminan modificando anatómica y funcionalmente el cerebro. El impacto de estos cambios será diferente en medida de que tan prolongado ha sido ese consumo generando así una dependencia al consumo, mismo que en el momento que se retire comenzará a generar desregulaciones propias de los mecanismos homeostáticos o regulatorios del organismo contribuyendo a que sea más difícil que el individuo retome una vida sin la sustancia que se consumía. Estas desregulaciones se conocen como *periodo de abstinencia* y es uno de los principales factores que contribuyen a las recaídas. Dentro del periodo de abstinencia se da un fenómeno llamado *craving*, denominado como un periodo en que el individuo presenta una *ansiedad intensa* por consumir la sustancia. Las recaídas durante el *craving* se describen como un *reforzamiento negativo*, ya que la persona al presentar síntomas negativos por la falta de la sustancia opta por volver al consumo para evitarlos.

El *craving* se ha tratado de taxonomizar según su etiología y sus características, sin embargo, se podría decir que en términos generales obedece o se genera por factores fisiológicos homeostáticos propios del síndrome de abstinencia (reforzamiento negativo) y por otro lado a factores psicológicos que tienen más que ver con los aprendizajes de tipo asociativo que el individuo consolidó durante sus experiencias de consumo (estímulos medio ambientales asociados al consumo y sus efectos).

Las sintomatologías del síndrome de abstinencia pueden variar dependiendo el tipo de sustancia al cual el sujeto consume, sin embargo en términos generales se presentan los mismos síntomas en menor o mayor medida involucrando los mismos procesos o redes neuronales antes mencionadas. Generalmente los síntomas fisiológicos son los siguientes: **Ansiedad o nerviosismo, Depresión, Fatiga, Irritabilidad, Sobresaltos o temblores, entre otros.** Sin embargo, para fines particulares de este protocolo, se pretende analizar las interrupciones generadas por consumo de cocaína.

Síndrome de abstinencia por cocaína.

La cocaína es un poderoso estimulante del sistema nervioso que puede aspirarse intranasalmente, inyectarse intravenosamente, fumarse o untarse en las encías. Esta sustancia se obtiene de las hojas de la planta de coca *Erythroxylon*, nativa de Sudamérica (Henry et al., 1998). Es taxonomizada como uno de los mayores estimulantes, ya que tiene efectos fisiológicos y conductuales importantes. Todos los psicoestimulantes actúan a través de varios mecanismos que aumentan la acción sináptica de monoaminas/catecolaminas, como la dopamina y, en menor grado, la noradrenalina, las cuales producen una acción directa en el núcleo accumbens entre otras estructuras límbicas. La cocaína produce cambios en el estado de ánimo, induce euforia, incrementa el estado de alerta, reducen la fatiga, incrementan el sentido de energía y disminuye el apetito.

Los efectos secundarios incluyen ansiedad, insomnio, e irritabilidad. En dosis altas, la irritabilidad y ansiedad son más intensas y pueden presentarse patrones de conductas psicóticas. La presión arterial y frecuencia cardiaca se incrementan, las pupilas se dilatan, cambios en el flujo sanguíneo de la piel y de órganos internos musculares y los niveles de oxígeno se elevan, flacidez del pene o impotencia de erección en hombres (Julien, 2005). Propiamente dentro de un periodo de abstinencia los principales síntomas que se presentan y que promueven la recaída en estos pacientes es el de ansiedad generalizada, depresión y muchas de las ocasiones brotes psicóticos acompañados de paranoia (Goldstein y Volkow , 2002; Volkow et al., 2010). Las sustancias de abuso de igual manera al generar cambios neuroadaptativos, recaen en algunas funciones cognitivas, generando deterioro en las mismas por el uso crónico.

Deterioro Neuropsicológico/cognitivo por cocaína.

Uno de los aspectos que de igual manera se ha estudiado ampliamente, son el deterioro neuropsicológicos/cognitivo que una sustancia puede causar debido a su consumo de manera crónica. Por otro lado, es difícil saber que daños causa una sustancia de manera independiente ya que la gran mayoría de las veces las personas tienen poli consumos siendo difícil saberlo. Sin embargo, y con referencia a los daños cognitivos que puede causar la cocaína existen algunos datos que presentan similitud a los de estudio de deterioro neuropsicológico por poli consumos.

En términos generales los estudios han mostrado que tanto los usuarios que tienen consumo de alcohol y cocaína como los que solo tienen consumo de cocaína se desempeñan de peor manera en pruebas de memoria, lenguaje y funciones ejecutivas

como; planificación, cambio de reglas, resolución de problemas y toma de decisiones en tareas múltiples (Blanco-Presas et al., 2018). De la misma manera otros estudios han encontrado que incluso después de 6 meses de abstinencia el performance neuropsicológico se ve disminuido afectando áreas involucradas en atención, planificación, toma de decisiones y función psicomotora (Sclafani et al., 2002). Con base a lo previo las modificaciones morfológicas y funcionales que se dan por el uso de sustancias generan deterioro en la función de ciertas estructuras, por lo tanto, es menester e importante evaluar el deterioro cognitivo tras haber tenido un consumo crónico de cualquier tipo de sustancia.

Como se mencionó anteriormente los factores de crecimiento neuronal tienen un papel importante en todos los procesos que conlleva la plasticidad neuronal. Como es de esperarse estos mismos factores presentan alteraciones cuando una sustancia de abuso es consumida de manera mantenida por un tiempo, sugiriendo así que, su desbalance puede tener un papel importante en la sintomatología negativa por síndrome de abstinencia, en el deterioro cognitivo y en muchos otros fenómenos que se puedan estar dando por el consumo o retiro. A continuación se exponen aspectos del desequilibrio que se regeneran en estos factores de crecimiento por el uso de sustancias.

Factores Neurotróficos y Cocaína.

Las drogas de abuso inducen procesos neuroadaptativos en el cerebro y estos cambios implican la regulación de la actividad de BDNF y GDNF. Aunque el papel exacto de GDNF y BDNF aún no está claro, los estudios en el campo muestran

claramente la participación de estos factores neurotróficos (NTF) en el desarrollo de la adicción y en el comportamiento de búsqueda de drogas. El vínculo entre las drogas de abuso y los NTF parece ser un proceso mutuo: las drogas de abuso pueden afectar la expresión de los NTF y los NTF pueden afectar el resultado de las sustancias y modular el comportamiento inducido por las mismas. La forma en que GDNF o BDNF afectan el comportamiento de búsqueda de sustancias depende del tipo de sustancia, la fase de adicción y el momento del tratamiento con GDNF/BDNF en relación con la administración de la sustancia. Sin embargo, en términos generales la presencia de factores neurotróficos en niveles óptimos se relacionan con la inhibición de consumo.

Aunado a la supresión de consumo, se sabe que el estrés crónico genera un decremento de BDNF junto con atrofia hipocampal, mismo que se encuentra durante el craving por activación exacerbada del eje hipotálamo, hipófisis, adrenal (HHA) aumentando así la probabilidad de recaídas (Duman et al. 1997).

Los factores neurotróficos en niveles óptimos ayudan a tener un desempeño neuronal optimo, aunado a eso la medición de los mismos, puede ser un excelente marcador biológico que proporciona información acerca del estado o del funcionamiento neurobiológico. De la misma manera se sabe que el estrés generado durante el craving es uno o en la mayoría de las ocasiones el principal factor de riesgo para depresión y recaídas por consumo de una sustancia. Con respecto al estrés, una serie de hallazgos han demostrado que el estrés disminuye la expresión de BDNF, mientras que el tratamiento con fármacos antidepresivos a largo plazo y la terapia electroconvulsiva pueden aumentar la expresión de BDNF (Nibuya et al., 1995).

Por otro lado, también se ha informado que algunos síntomas asociados con el craving, como la ralentización motora o la agitación (Oliff et al., 1998; Russo-Neustadt et al., 1999) y la ansiedad (Pandey et al., 1999), están relacionados al sistema de neurotrofinas. En el último informe, se mostró una disminución de la expresión de BDNF en animales con ansiedad inducida por la abstinencia de etanol, y la administración de fluoxetina, que revirtió los efectos ansiogénicos y también antagonizó la disminución del inmunomarcaje de BDNF (Pandey et al., 1999).

La medición de los factores neurotróficos puede ser un indicador para tomar decisiones en el ámbito clínico para medir el estado neurobiológico, mismo que indica el funcionamiento del sistema nervioso central. Con base a lo previo, la propuesta es que se comience a medir en el futuro, no solo para el consumo de sustancias sino para diversas condiciones del sistema nervioso central.

Neuromodulación por EMT cómo técnica de rehabilitación al periodo de abstinencia en sustancias de abuso (alcohol, cocaína y nicotina).

Una de las técnicas que ha mostrado ser eficaz en diversas condiciones del sistema nervioso central y más específicamente en aquellas que presentan una alteración en la plasticidad es la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr). Ésta es una técnica que a través de un pulso electromagnético generado por una bobina genera un pulso de corriente eléctrica que despolariza las neuronas de la corteza cerebral. Como ya se menciono anteriormente, el consumo de sustancias genera un proceso de neuroadaptación, mismo que fortalece las redes neuronales implicadas en la búsqueda y consumo compulsivo de estas; aunado a esto, la

activación de estas redes neuronales son el principal gatillo para que el craving se lleve a cabo durante un periodo de abstinencia.

La EMT es una herramienta flexible en donde los parámetros de estimulación involucran diferentes mecanismos neuronales. La estimulación cerebral aplicada a estos circuitos en parámetros adecuados podría potencialmente revertir algunos de los procesos neuronales asociados y con suerte, reducir comportamientos adictivos. Con base a lo antes señalado, existen a la fecha diversos estudios que han demostrado la eficacia de la neuromodulación (EMT) en el tratamiento de las adicciones (Diana et al., 2017). De la misma manera se sabe que la activación de regiones infralímbicas como la corteza prefrontal (PC) a través de estimulación eléctrica u optogenética da como resultado una reducción en la búsqueda y consumo de cocaína en ratas (Koob y Volkow, 2010, Chen et al., 2013).

Al día de hoy existe bastante literatura que ha puesto en práctica diversas técnicas de neuromodulación, principalmente de EMT en diversos paradigmas de consumo y del mantenimiento de la abstinencia. Los ensayos clínicos principalmente se han realizado en quienes consumen alcohol (tabla 1), tabaco (tabla 2) y cocaína (tabla 3). A pesar de que los resultados no han sido contundentes ya que aún no están claramente establecidos los parámetros de frecuencia de estimulación, áreas a estimular, número de sesiones, entre otras condiciones terapéuticas. Se han mostrado en mayor medida resultados favorables, principalmente para manejar el craving durante los periodos de abstinencia teniendo mayor predominancia la estimulación de

alta frecuencia 10 Hz - 20 Hz en la corteza prefrontal dorsolateral (derecha). La siguiente **tabla 3** muestra hallazgos a través de técnicas de neuromodulación por EMT.

Entre los principales mecanismos por los cuales se ha propuesto la neuromodulación en estos pacientes, se encuentra (I) la disminución de la señalización de GABA con la consiguiente reducción de la inhibición intracortical, (Strafella et al., 2001) (II) su acción sobre las conexiones del área tegmental ventral (VTA) (Ohnishi et al., 2004) y (III)) la mejora de la disfunción cortical prefrontal relacionada con la neuroplasticidad aberrante que subyace a las elecciones impulsivas (Goldstein & Volkow, 2011).

Dada la relación entre la adicción a las drogas y las alteraciones de los neurotransmisores, particularmente en la corteza prefrontal medial y dorsolateral, la rTMS se ha considerado una posible técnica de neuromodulación capaz de reducir el craving y el consumo. Como ya se mencionó anteriormente, la evidencia sugiere que la rTMS en pacientes usuarios de sustancias de abuso podría inducir cambios en los neurotransmisores al actuar sobre los sistemas mesolímbico y mesoestriado, a través de una mayor liberación de dopamina (Fig. 7).

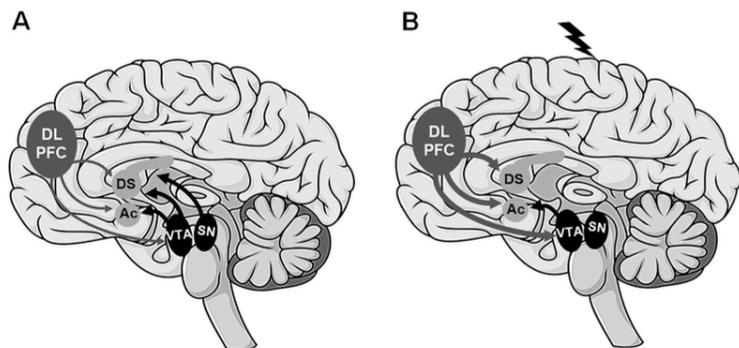


Fig. 7. Sección sagital del cerebro antes de la aplicación de rTMS. Las flechas indican conexiones demostradas anatómicamente que son el objetivo de rTMS directa e indirectamente (circuito de recompensa). La acción del panel derecho de rTMS está modelada e indexada por el grosor de las flechas. Las conexiones monosinápticas entre DLPFC y VTA se 'fortalecen', a su vez, las neuronas que contienen **DA** del **VTA** aumentan su activación y liberación que inciden sobre las neuronas espinosas. Tomado de Diana M, et. al 2021).

REFERENCIAS	PRINCIPALES HALLAZGOS
Mishra y cols (2010)	La estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral durante 10 días consecutivos, redujo el craving por consumo de cocaína en contra posición con el grupo Sham (n=30)
Herremans y cols (2012)	Una estimulación a 20Hz en corteza prefrontal dorsolateral no tiene efecto alguno con respecto al grupo Sham
Herremans y cols (2013)	rTMS con alta frecuencia en la corteza prefrontal derecha no mostró diferencia en términos de craving (n=29)
Ceccanti y cols (2015)	Estimulación a 20 Hz en la corteza prefrontal dorsolateral derecha redujo el craving (n=9)
Herremans y cols (2015)	rTMS de 10 Hz del dIPFC derecho durante 15 sesiones durante 4 días consecutivos (es decir, diseño acelerado) disminuyó significativamente el deseo general pero no el deseo de alcohol inducido por señal (n = 26)
De Felice y cols (2016)	La rTMS de 10 Hz del dIPFC izquierdo durante 4 sesiones durante 2 semanas no redujo el deseo intenso ni la ingesta de alcohol con respecto al grupo simulado (n = 8)
Addolorato y cols (2017)	EMT profunda de 10 Hz de dIPFC derecha durante 12 sesiones durante 4 semanas redujo significativamente la ingesta de alcohol pero no el antojo con respecto al grupo simulado (n = 11)
Hanlon y cols (2017)	6 Trenes de modulación continua de estimulación theta burst (cTBS) de señales alteradas inducidas por drogas en áreas de la corteza implicadas en la dependencia (n = 24)
McNeill y cols (2018)	Deterioro o disminución de la ingesta de alcohol después de la aplicación continua de TMS theta burst en el dIPFC derecha (sin evaluación de deseo) (n = 20)

Tabla 3 Estudios con Estimulación cerebral No Invasiva durante el craving (Diana 2021).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el gran atractivo de la rTMS reside en el uso de un campo electromagnético que participa en la función neuronal pudiendo sustituir el uso de de medicamentos con sus numerosos efectos secundarios. Los

resultados positivos iniciales de estos estudios alientan futuros trabajos destinados a arrojar nueva luz en el creciente campo de la estimulación cerebral para el tratamiento del uso de sustancias particularmente en pacientes que no pueden tomar medicamentos contra el deseo de consumo debido a los efectos secundarios.

Una característica importante y frecuentemente pasada por alto de las terapias de TMS es la falta de agentes farmacológicos y sus efectos secundarios.

De hecho, algunos pacientes con comorbilidades sin tratamientos aprobados (por ejemplo, psicoestimulantes y co-dependencia conductual) pueden estar recibiendo tratamiento con medicamentos no aprobados (indicaciones off label), como estabilizadores del estado de ánimo, ansiolíticos y antidepresivos que si se toman juntos, pueden causar efectos secundarios cognitivos y cardiovasculares (demencia temprana, cardiopatías, hipertensión) con “ganancias” modestas o nulas para el fin del mantenimiento de la abstinencia. Sin embargo, se requerirán ensayos de confirmación más amplios para evitar errores estadísticos que puedan dar lugar a resultados "falsos positivos", es decir, tratamientos que parecen prometedores pero en realidad no lo son, o "falsos negativos", es decir, tratamientos eficaces eliminados erróneamente como ineficaces.

REFERENCIAS	PRINCIPALES HALLAZGOS
Eichhammer y cols (2003)	La rTMS de 20 Hz del dIPFC redujo la cantidad de cigarrillos fumados y el deseo inducido por señales en comparación con la estimulación simulada (n = 14)
Amiaz y cols (2009)	rTMS de 10 Hz del dIPFC durante 10 sesiones diarias redujo el deseo y el consumo de cigarrillos (n = 48)
Wing y cols (2012)	La rTMS de 20 Hz como terapia complementaria a la terapia de grupo semanal y la NRT atenúa el deseo de fumar en participantes que fumaban con esquizofrenia, pero no aumentaron las tasas de abstinencia (n = 15)
Dieler y cols (2014)	No hubo efecto durante el craving pero hubo un incremento en la abstinencia (en promedio 3 meses) después de la aplicación de pulsos theta en la corteza dorsolateral derecha (n=)
Dinur-Klein y cols (2014)	La estimulación de frecuencia alta (10 Hz) y baja (1 Hz) de la ínsula y el PFC redujo significativamente el consumo de cigarrillos pero ningún efecto sobre el deseo (n = 77)
Pripfl y cols (2014)	La rTMS de 10 Hz aplicada al dIPFC izquierdo reduce el ansia de nicotina inducida por señales en fumadores abstinentes a corto plazo (n = 14)
Trojak y cols (2015)	1 Hz rTMS del dIPFC derecho combinado con terapia de remplazo de nicotina (NRT) mejoró la tasa de éxito de la abstinencia en fumadores durante el tabaco
Kozak y cols (2018)	Ningún efecto sobre el deseo después de una sesión a corto plazo (3 días) rTMS de 20 Hz a la dIPFC (n = 27)
Sheffer y cols (2018)	La rTMS de 20 Hz del dIPFC izquierdo redujo el riesgo de recaída 3 veces y aumentó las tasas de abstinencia (n = 29)

Tabla 4. Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en el craving y consumo de nicotina. (Diana 2021).

Camprodon en 2007 publicó el primer estudio piloto investigando el efecto de estimulación magnética transcraneal repetitiva además de cambios en objetivos secundarios tales como ansiedad, felicidad y malestar. La estimulación consistió en 2 sesiones con estimulación tanto derecha como izquierda de 20 trenes cada 10 segundos con 1 segundo de ínter estímulo para un total de 2000 pulsos. La frecuencia de estimulación se fijó en 10 Hz mientras que la intensidad del umbral motor se fijó en un 90%. Al final del estudio los autores encontraron que el efecto transitorio de una sesión de estimulación magnética transcraneal a 10Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha tiene un efecto significativo en la reducción en el craving de cocaína. Se encontró una diferencia en el deseo de consumo en contraposición con la línea base y las escalas posteriores a la estimulación 4 horas después. Por el contrario, no se observaron cambios entre pre-TMS y 4 h después, lo que nos indica que se puede necesitar mayor estimulación para generar un efecto de mantenimiento en el tiempo o generar otro tipo de iniciativas para que este efecto se mantenga a mediano y largo plazo.

De igual manera se tienen estudios para demostrar eficacia contra los tratamientos farmacológicos tradicionales. En un estudio se utilizaron marcadores de orina reactivos al metabolismo de cocaína, Se realizaron dos grupos en donde el grupo uno tomó dosis farmacológicas aleatorias de pramipexola, bupropion, oxazepam, triazolam y gamma hidroxibutirato (**GHB**). Se aleatorizaron los dos grupos incluyendo 32 participantes para el grupo farmacológico control y 29 para el grupo de TMSr llevado a cabo de manera diaria durante 5 días y una sesión por semana durante tres semanas (fase de seguimiento). Durante la fase 2 se hizo un cambio de tratamiento

entre los grupos control y TMSr. El 100% de pacientes del grupo TMSr concluyeron el protocolo mientras que los pacientes del grupo control terminaron el 81%. Al final las muestras de orina mostraron que el grupo TMSr presentaba más pruebas libres en contraposición al grupo control. Similar a esto la escala análoga visual para craving en la que fue más baja en el grupo experimental de estimulación. En los objetivos secundarios no se encontraron diferencias (Terraneo et al., 2016).

Con base a lo previo, diversos estudios demuestran que la relación entre el consumo y las alteraciones de algunos sistemas neuroquímicos y algunas estructuras como la corteza prefrontal dorsomedial se encuentran vinculadas en tanto a que estas alteraciones generan una actividad metabólica en dicha estructura. Las técnicas de neuromodulación como la TMSr han demostrado ser eficaces para reducir el craving. La evidencia de algunos estudios sugiere que la TMSr puede inducir cambios en la actividad de neurotransmisores actuando sobre el sistema meso límbico y meso estriatal pensando que de esa manera estos sistemas liberan dopamina (Carr et al., 2000; Diana, 2017).

Sin embargo existen muchas discrepancias acerca del tipo de protocolos, tipo de estimulación, si usar o no farmacología, si exponer al participante a desencadenantes entre otras variantes. Otro de los puntos que se pone en discusión consiste en si la estimulación puede llegar a afectar alguna función además del daño que ya se pudo haber producido por el uso de sustancias; no obstante, la estimulación cerebral no invasiva ha demostrado ser segura y eficaz y una buena herramienta terapéutica particularmente para aquellas personas que son susceptibles a los fármacos que se utilizan para manejar el craving. Finalmente, otro de los fenómenos

que no queda claro es si la estimulación por sí misma tiene un efecto de mantenimiento a largo plazo, algo que se considera imposible ya que se piensa que se tiene que intervenir de diferente manera para modificar estilos de vida más saludables y entonces éstos si sean más probables que se mantengan a largo plazo.

Justificación

El trastorno por uso de sustancias ó adicción es una enfermedad crónica y recurrente caracterizada por ansiedad, pérdida de control, tolerancia y dependencia física y psicológica (American Psychiatric Association, 2013). Uno de los fenómenos que genera un obstáculo dentro de cualquier tratamiento para comenzar y mantener la abstinencia es el síndrome de abstinencia y craving que pueda vivir la persona durante esa etapa. Gran parte de estos síntomas que se dan por la interrupción del consumo obedecen a cambios que se llevaron cabo en ciertas estructuras durante el consumo crónico, dichos cambios involucran a la plasticidad cerebral. Al día de hoy se sabe que dentro del proceso de abstinencia existen desregulaciones de ciertos neurotransmisores, péptidos y proteínas, como los factores de crecimiento neuronal BDNF y GDNF. Una de las técnicas que ha mostrado ser eficaz en el manejo de síntomas de diversas condiciones del sistema nervioso central y más específicamente en aquellas que presentan una alteración en la plasticidad es la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr). Ésta es una técnica que a través de un pulso electromagnético generado por una bobina genera un pulso de corriente eléctrica que despolariza las neuronas de la corteza cerebral.

El consumo de sustancias genera un proceso de neuroadaptación, mismo que fortalece las redes neuronales que participan en su búsqueda y consumo compulsivo, aunado a esto; la activación de estas redes neuronales son el principal gatillo para que el craving se lleve a cabo durante un periodo de abstinencia. De igual manera la técnica de neuromodulación ha demostrado incrementar la expresión de BDNF y GDNF sugiriendo ser de utilidad como herramienta terapéutica a través del incremento en la expresión de los factores de crecimiento neuronal para restablecer una neurobiología funcional. Adicionalmente se ha encontrado que el ejercicio aeróbico genera un efecto neuromodulador positivo, incrementando la expresión de los factores de crecimiento neuronal, promoviendo así una neurobiología funcional, un efecto ansiolítico natural y de igual manera una sensación de bienestar tanto físico como psicológico.

El Programa de Prevención de Recaídas constituye una intervención breve que favorece la recuperación al propiciar cambios y disminución en el consumo de sustancias psicoactivas al enfrentar mediante conductas y actividades alternativas las situaciones de riesgo asociadas al consumo.

El presente trabajo propone un cambio de paradigmas neurobiológicos y conductuales a los tratamientos farmacológicos brindando alternativas que contribuyen a evitar las problemáticas y consecuencias adversas que genera el uso de fármacos. Así mismo, el objetivo principal de éste protocolo (tesina) es medir los resultados en la disminución del craving por el consumo de cocaína mediante una técnica de neuromodulación (estimulación magnética transcraneal), ejercicio aeróbico

con natación y la implementación de un Programa de Prevención de Recaídas, rehabilitar el desempeño cognitivo y fortalecer la autoeficacia ante situaciones precipitadoras alcanzando una abstinencia satisfactoria al egreso del tratamiento integral y a los seguimientos a uno, tres y seis meses posteriores al egreso.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

- * Evaluar los efectos del Tratamiento Integral que incluye estimulación cerebral no invasiva, ejercicio físico y el Programa de Prevención de Recaídas en el consumo de cocaína, el craving, la confianza situacional y el funcionamiento cognitivo a los 6 meses posteriores al egreso.

Objetivos específicos

Objetivo específico 1

- * Evaluar cambios en el consumo de cocaína en condiciones pre-postest y seguimiento derivados del tratamiento integral .

Objetivo específico 2

- * Evaluar cambios pre-postest y seguimiento en niveles/puntajes del craving posterior a la implementación del tratamiento integral .

Objetivo específico 3

- * Evaluar cambios en la autoeficacia pre/pos test y seguimiento derivados del tratamiento integral

Objetivo específico 4

- * Evaluar cambios en el funcionamiento cognitivo (funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria) pre-postest y seguimiento derivados del tratamiento integral.

Objetivo específico 5

- * Evaluar la asociación entre el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el craving.

Objetivo específico 6

- * Evaluar el mantenimiento de la abstinencia en el consumo de cocaína posterior a los 6 meses del egreso del tratamiento integral basado en prevención de recaídas, ejercicio físico y estimulación cerebral no invasiva para detectar influencia de variables referentes a craving, confianza situacional y funcionamiento cognitivo, misma evaluación se realizara a través de una prueba T pre y pos test para medir la diferencia entre los individuos.

HIPÓTESIS

Hipótesis general para el estudio (diseño intrasujeto):

Los participantes que reciban el Tratamiento Integral que incluye estimulación cerebral no invasiva, ejercicio físico y el Programa de Prevención de Recaídas experimentarán una reducción en el consumo de cocaína, el craving, un aumento en la confianza situacional y una mejora en el funcionamiento cognitivo a los 6 meses posteriores al egreso en comparación con sus valores iniciales.

Hipotesis Objetivo específico 1

- * Los participantes que reciban el Tratamiento Integral experimentarán una reducción significativa en el consumo de cocaína a los 6 meses posteriores al egreso en comparación con sus valores iniciales.

Hipotesis Objetivo específico 2

* Los participantes que reciban el Tratamiento Integral experimentarán una reducción significativa en la intensidad y frecuencia del craving de cocaína a los 6 meses posteriores al egreso en comparación con sus valores iniciales.

Hipotesis Objetivo específico 3

* Los participantes que reciban el Tratamiento Integral experimentarán un aumento significativo en la autoeficacia percibida para resistir el consumo de cocaína a los 6 meses posteriores al egreso en comparación con sus valores iniciales.

Hipotesis Objetivo 4

* Los participantes que reciban el Tratamiento Integral experimentarán una mejora significativa en las funciones ejecutivas, específicamente en la atención, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo, a los 6 meses posteriores al egreso en comparación con sus valores iniciales.

Hipotesis Objetivo 5

* Existe una correlación negativa entre los niveles de BDNF y la intensidad del craving de cocaína en los participantes que reciben el Tratamiento Integral.

Hipotesis Objetivo 6

* Los cambios en los niveles de craving de cocaína, la confianza situacional y el funcionamiento cognitivo observados durante el tratamiento integral mediarán la relación entre el tratamiento y la tasa de abstinencia a los 6 meses posteriores al egreso.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- * Edad: 18-40 años.
- * Para el presente protocolo se requiere una muestra mínima de 6 participantes que hayan tenido un consumo de cocaína semanal durante los últimos 6 meses;

encontrarse en una etapa de acción para el cambio desde 1 día o más sin consumo de cocaína asegurando la motivación para llevar a cabo el protocolo o tratamiento.

Exclusión

Tener alguna pieza metálica, marca pasos o cualquier material quirúrgico que pueda ser atraída por el impulso electromagnético de la bobina.

Tener otra sustancia psicoactiva principal de consumo que no sea cocaína por la que solicita tratamiento o consumir cocaína por vía de administración (inyectada o fumada) u otros preparativos de cocaína como crack o pasta base.

Instrumentos

MARCADOR BIOLÓGICO

* **(BDNF) SALIVAL:** Mide (factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF a través de la muestra salival cuatro veces a la semana, dos por sesión de EMTr. Se aplicarán una antes y una después de las sesiones de activación física de 40 a 60 mins. La activación física a practicar será acorde a las preferencias del participante en dado caso que no sepa nadar y cercano al 75% del VO₂max.

LÍNEA BASE RETROSPECTIVA (LIBARE)

Mide la frecuencia y cantidad del consumo a través del reporte de una línea base retrospectiva con al menos seis meses antes del inicio del tratamiento cuyo promedio será la medición pre-test del consumo de cocaína; proporciona datos de la cantidad y

frecuencia del consumo antes, durante y después del tratamiento integral (Sobell et al., 1979).

CUESTIONARIO DE CONFIANZA SITUACIONAL.

Mide el nivel de seguridad para rehusarse al consumo ante 8 situaciones de riesgo: Emociones Desagradables, Malestar físico, Necesidad y Tentación por Consumir, Emociones Agradables, Probar Autocontrol Personal, Conflicto con Otros, Presión Social y Momentos Agradables con Otros. El menor porcentaje indica menos seguridad para rehusarse a consumir al exponerse a esa situación de riesgo. Permite que el terapeuta identifique el tipo de situaciones de riesgo en las que se requiere iniciar a practicar y en las que se necesitan más ensayos de práctica para evitar consumir. El cuestionario cuenta con una validez y consistencia interna de $\alpha = .84$ y $.86$, respectivamente. (Delaney et al., 2020).

ESCALA DE CRAVING

Para la evaluación del craving se utilizará la escala CCQ-R validada para población mexicana, el instrumento mide varios factores. El Factor 1 se refiere a la intención de uso de cocaína; el Factor 2 mide los deseos por consumir cocaína; el Factor 3 mide las expectativas positivas del consumo de cocaína. El instrumento mostró una adecuada consistencia interna con un $\alpha=.87$ (Marin, 2011).

La escala se aplicará dos veces por semana durante los primeros 3 meses (fase inicial) y posteriormente, en la fase de mantenimiento, se aplicará en una sola ocasión por semana para tener 4 mediciones al mes durante los siguientes seis meses siguientes.

PSICOMETRIA TECNOLOGICA

* Nesplora Ice-cream:

Este test mide los distintos componentes de las funciones ejecutivas y el aprendizaje aportando información útil para el diagnóstico de síndromes dis-ejecutivos y patologías que cursan con afectación frontal. Evalúa las funciones ejecutivas en un ambiente virtual con elementos de la vida cotidiana que aporta validez ecológica a la valoración y aumenta la motivación y cooperación del participante. Esto supone que es una evaluación lo más próxima a su escenario natural, exponiéndola a tareas en las que se pone a prueba la planificación, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo, lo que maximiza la validez externa y ecológica del test. Todas las variables principales del test poseen un resultado excelente para el coeficiente *Omega de McDonald, arrojando una fiabilidad entre 97% y un 85%.

* Nesplora Suite:

Características: La prueba se ha diseñado para evaluar las funciones mnésicas en personas mayores de 12 años.

Es un test de evaluación de las funciones mnésicas en personas mayores de 12 años. Se pueden evaluar las funciones mnésicas en un entorno virtual que aporta validez ecológica a la medición y aumenta la cooperación. Esto supone que es lo más próximo a evaluar a la persona en su entorno real, exponiendo al participante a una tarea en la que se pone a prueba la memoria inmediata, y la memoria a largo plazo y el reconocimiento, lo que maximiza la validez externa y ecológica del test.

Todas las variables principales del test poseen un resultado excelente para el coeficiente *Omega de McDonald, arrojando una fiabilidad entre 95% y un 89%.

MÉTODO:

Inicialmente se aplicarán los instrumentos de medición en situación pre-test. Los participantes en una etapa posterior a alcanzar la abstinencia recibirán sesiones de EMT 5 veces por semana.

El cTBS (theta bursts stimulation), se aplicará con un umbral motor al 100% ubicando la bobina en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Para posteriormente tener activación aeróbica en una alberca semi olímpica (25 metros) a través de 40-60 minutos en una alberca o actividad aeróbica equivalente.

Los parámetros de estimulación que se aplicarán son los siguientes: Frecuencia de 10-15 Hz; y veinte trenes de dos segundos, con intervalos entre trenes de 30 segundos; a una intensidad del 100% del umbral motor del individuo. La actividad será llevada a cabo posterior a la sesión de estimulación mediante natación u otra actividad aeróbica equivalente llevando al participante al nivel de actividad deseado para facilitar la expresión de los factores de crecimiento mismo que tiene que ser un ejercicio moderado o medio (cercano al 75% del VO₂max). En dado caso que el participante no tenga las habilidades para llevar a cabo la actividad en una alberca, el sujeto será llevado a una banda o bicicleta estática en donde el mismo llevara a cabo el gasto calórico antes mencionado en las mismas durante 35-50 minutos por sesión.

Medición de marcadores biológicos y escalas.

Mediciones de BDNF:

Las mediciones de BDNF se llevan a cabo el primer día al iniciar su participación en el tratamiento integral para establecer una línea base, posteriormente se llevará a cabo una medición semanal hasta culminar el protocolo. La medición de BDNF se lleva a cabo mediante DuoSet BDNF para humanos (DY248-05).

La medición del craving mediante la aplicación de la escala CCQ-R se realizará de manera diaria durante la fase de sesiones de tratamiento semanal y tres veces durante la fase de mantenimiento.

Programa de prevención de recaídas (PPR):

El programa de prevención de recaídas complementa el tratamiento Integral ya que éste apoya el proceso de autoeficacia que permite al participante fortalecer la seguridad al preparar conductas y aplicación de actividades eficaces de cambio ejercitándose en las sesiones semanales para rehusarse a consumir ante la exposición a escenarios que puedan constituir riesgos para tener recaídas.

Se le impartirán los siguientes componentes 1) Sesión de admisión y evaluación en las que se le aplica la LIBARE y el Cuestionario de Confianza Situacional 2) la sesión de Análisis funcional de la conducta contribuye para que la persona analice los eventos en los que consume, sus consecuencias agradables y desagradables por consumir y elabore y se ejercite en implementar planes de acción de cómo va a enfrentar los riesgos sin consumir 3) en la sesión de Muestra de abstinencia, se compromete por un periodo inicial a evitar consumir; posteriormente se ejercita de acuerdo a la secuencia del tipo de eventos que sean de mayor riesgo para consumir; éstos se seleccionan con base a los resultados del Cuestionario de Confianza Situacional en los que haya reportado menor porcentaje de seguridad para resistirse en cada una de las siguientes situaciones: 4) Emociones desagradables 5) Conflictos con otros 6) Presión social 7) Autocontrol 8) Necesidad física y tentación de consumo 9) Momentos agradables con otros 10) Emociones agradables 11) Malestar físico y finalmente 12) se programan las sesiones de seguimiento a uno, tres y seis meses. Por tanto, se impartirán 3 sesiones iniciales de 1) Admisión y Evaluación, 2) Análisis

Funcional del Consumo y 3) Muestra de Abstinencia y posteriormente se agruparán las sesiones por pares para impartir 4 sesiones de 2 áreas cada una de mayor a menor riesgo al consumo, a partir de las que el participante identifique como aquéllas en las que tiene menos seguridad para abstenerse (conforme al cuestionario de autoconfianza situacional) y en la 8va. Sesión se aplicará la post-evaluación en la que se aplicará el cuestionario de autoconfianza situacional; mismo que se aplicará en los seguimientos a 1, 3 y 6 meses. Durante todo el tratamiento se medirá la variable de consumo de cocaína a partir del autoregistro que lleva el participante y que se vierte sesión a sesión en la LIBARE del consumo actual en el expediente del participante (Fig. 8).

En resumen, el programa dota al participante de habilidades sociales y de autocontrol, mismas que lo ayudarán a evitar el consumo, el programa iniciará desde el primer día hasta la fecha en la que se complete la impartición de componentes que lo preparen para enfrentar eficazmente las 8 principales situaciones de riesgo al consumo conforme el número de sesiones que se requieran en el trabajo terapéutico con cada participante:

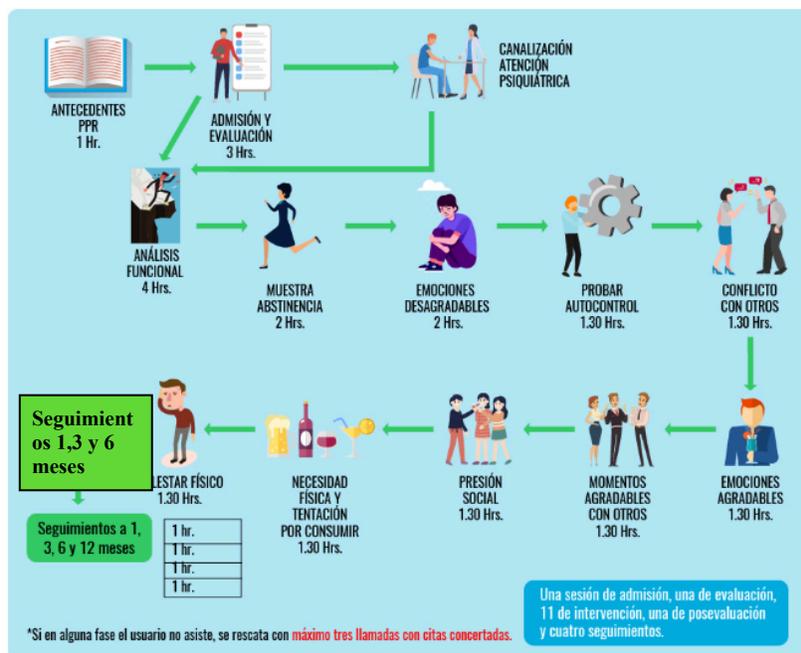
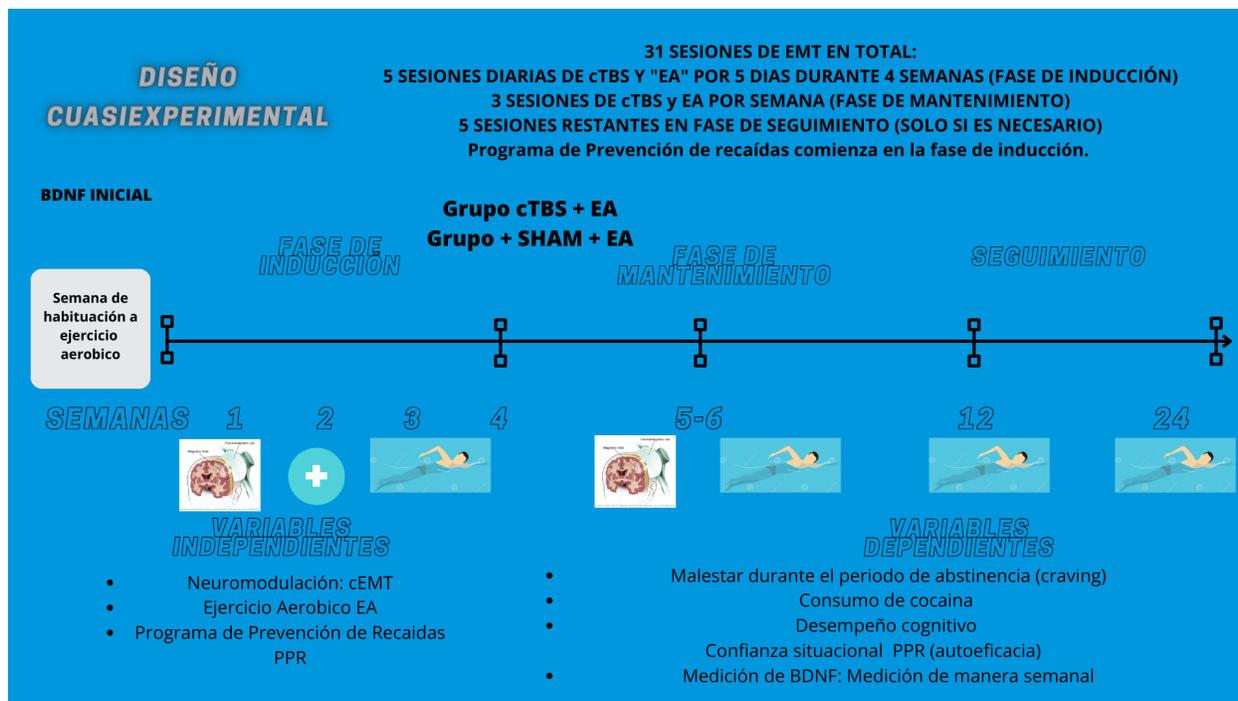


Fig. 8 Esquema de las sesiones del Programa de Prevención de Recaídas (Barragán, 2014)

DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño es un diseño cuasi-experimental con evaluación de medidas repetidas

Figura. 9. El programa tiene una duración de 24 semanas posteriores al egreso (6 meses) incluyendo la fase de seguimiento (mantenimiento a mediano-largo plazo) mismo que tiene como objetivo rehabilitar al participante del consumo de cocaína inhalada no adaptativo a través de un



cambio de hábitos , estilo de vida y reestructuración cognitiva. Las primeras 4 semanas (fase de inducción) se pretende contener las fases que componen el periodo de abstinencia y/o craving, mismas que es donde se tiene una mayor probabilidad de recaer en el consumo . Durante la fase de inducción se estimulara a través de la técnica de neuromodulación, ejercicio aeróbico y se comenzara a implementar el Programa de prevención de recaídas PPR gestando un programa de tratamiento integral para la parte biopsicosocial del funcionamiento del individuo. Se pretende que de igual manera las sesiones de neuromodulación sean menos hasta que el participante logre disminuir su sensación de dependencia, esto se sustentará a través de la medición de BDNF. De igual manera se evaluará el desempeño de sus funciones cognitivas (ejecutivas).

Análisis estadísticos.

Los análisis de llevan a cabo mediante el software Matlab. Inicialmente se medirán los cambios pre-postest y pretest-seguimiento mediante un análisis de prueba t para medidas relacionadas en las variables dependientes referentes al consumo de cocaína, confianza situacional, craving y funcionamiento cognitivo para detectar cambios que resulten de la participación en el tratamiento integral.

Se realizará una prueba de coeficiente de correlación de Pearson para determinar si existe asociación negativa entre estas dos variables, ya que se espera que ambas tengan una corrección en el mantenimiento de la abstinencia al asociarse

entre sí negativamente y aumentar el factor neurotrófico de crecimiento nervioso y disminuir el craving.

Se aplicará el análisis de varianza de medidas repetidas mixto para la medición de cambios en factor neurotrófico de crecimiento. Se realizará una prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar distribución normal de los valores en cada punto de tiempo.

Por último se aplicara prueba de Bonferroni para evaluar las diferencias en cada punto del tiempo. El punto de corte para la significación estadística se fijo en $p < 0,05$.

De igual manera se realizara un ANOVA de medidas repetidas para medir los cambios conductuales que influyen en la variable independiente referente a la abstinencia de la conducta de consumo de cocaína a partir del impacto de los cambios en valores del seguimiento a 6 meses de las variables dependientes correspondientes a confianza situacional, funcionamiento cognitivo y craving

Resultados esperados de este protocolo de tesina.

Con base al planteamiento del estudio se esperan resultados favorables en mantenimiento de abstinencia por consumo de cocaína, disminución de síntomas de craving, incremento en funciones cognitivas) ya que la neuromodulación regula la hiperactividad gestada por el craving y el síndrome de abstinencia en una fase inicial y se ejercitan simultáneamente cambios conductuales para evitar consumir ante situaciones de riesgo.

El presente es un protocolo de tratamiento integral, integra las últimas técnicas con base en neurobiología clínica para afrontar de inicio el síndrome de abstinencia, aunado a esto se añade una actividad que tiene efectos de mantenimiento a corto y mediano plazo junto con un programa de prevención de recaídas que dota al individuo de las herramientas de enfrentamiento para incrementar la autoeficacia para evitar el consumo ante escenarios que lo puedan acercar de nuevo al comportamiento adictivo. Lo que contribuye integralmente a disponer de un conjunto de herramientas para que haya éxito en el mantenimiento de resultados para mantenerse en abstinencia, disminuir molestias de craving, fortalecer su seguridad para enfrentar sin consumir riesgos al consumo y propiciar mejorías en el funcionamiento cognitivo que propicien flexibilidad cognitiva.

Discusión.

El objetivo principal de este protocolo de Tratamiento Integral es propiciar mayores hallazgos respecto a si la estimulación magnética transcraneal en la corteza dorsomedial izquierda con una intensidad alta (10-15HZ) durante 6 meses genera un amortiguamiento en el periodo de abstinencia (craving en dado caso) por consumo de cocaína inhalada incrementando los niveles de BDNF salival al integrarse con un tratamiento en el que se incluya ejercicio físico y habilidades de prevención de recaídas.

Dicha neuromodulación incrementa niveles de BDNF acorde a los hallazgos científicos previos referidos y se propicia la plasticidad cerebral y el funcionamiento

cognitivo lo que posibilita que la persona aprenda patrones conductuales de cambio evitando responder rígidamente a escenarios de riesgo mediante el consumo de cocaína (Diana et al., 2017).

Los hallazgos en la disminución pre-test-seguimiento a 6 meses en el consumo de cocaína inhalada, los niveles del craving, el aumento en la confianza situacional y en el funcionamiento cognitivo así como en los factores neurotróficos sustentan otra de las principales problemáticas en las que contribuye este Protocolo que consiste en el mantenimiento de la abstinencia en los participantes a partir de la aplicación de un tratamiento integral consistente en técnicas no invasivas de neuromodulación para el decremento a corto plazo en el craving y su mantenimiento a mediano plazos complementándose con cambios conductuales sólidos a partir del tratamiento con el Programa de Prevención de Recaídas que permitirá disponer de opciones de solución ante los problemas y enfrentar eficazmente diversas situaciones de riesgo sin consumo para fortalecer el mantenimiento del cambio en la abstinencia a mediano plazo (Azevedo et al., 2016; Barragán, 2014).

De la misma manera, implementar alguna actividad aeróbica protectora contribuirá para alejar al participante de escenarios que lo acerquen al consumo y contribuirá también para mantener la abstinencia a mediano plazo, lo que permitiría corroborar los hallazgos referentes a que la actividad aeróbica ha demostrado brindar un efecto neuromodulador a largo plazo, disminuyendo emociones desagradables de estrés y molestias físicas de tensión muscular e insomnio mejorar el apetito y los

hábitos alimenticios, disminuyendo el craving al favorecer distraerse y evitar ideas de consumo y favorecer relaciones interpersonales con personas que tengan hábitos saludables sin recurrir al consumo de cocaína (Meeusen y Meirlei., 1995 Saskia et al., 2016; Fernandes et al., 2020).

Las adicciones son un fenómeno multifactorial en donde intervienen muchas variables y no solo la dependencia física, por lo que para aumentar la probabilidad de que una persona mantenga su abstinencia se deben promover estilos de vida y de afrontamiento más adaptativos que permitan aumentar la autoeficacia al identificarse el control que se tiene para evitar consumir en situaciones de riesgo.

Las adicciones son una enfermedad que genera cambios neuroplásticos y los factores de crecimiento neuronal son importantes para generarlos lo cual se propicia en este Protocolo mediante la Estimulación electromagnética; de igual manera se sabe que el consumo crónico genera deterioro cognitivo de tal suerte que es menester realizar evaluaciones para determinar si los participantes presentan tales deterioros y si es el caso implementar herramientas terapéuticas que les contribuyan para compensar dicho deterioro.

Acorde a los hallazgos que se puedan encontrar se podría concluir que la inducción de neuromodulación durante una fase temprana del síndrome de abstinencia puede ser una alternativa viable para el manejo del craving por cocaína como se ha demostrado ya en estudios previos (Rapinesi et al., 2016) y que se fortalece su mantenimiento a mediano plazo mediante el trabajo terapéutico a partir de las

contribuciones del tratamiento integral al complementar mediante el Programa de Prevención de Recaídas cambios conductuales en los que se apliquen actividades alternativas al consumo ante situaciones de riesgo.

La integración de marcadores biológicos pretende ser una variable para poder determinar el estado neurobiológico y que éstos se comiencen a utilizar para brindar un apoyo en la clínica con una visión más integral del funcionamiento del cerebro en ciertos fenómenos y el BDNF es uno de ellos.

La literatura indica que estos factores de crecimiento se encuentran alterados en muchas condiciones en las adicciones de igual manera, así mismo se sabe que la neuromodulación mediante EMT y la implementación de ejercicio aeróbico generan cambios en éstos ayudando a que el comportamiento adictivo se modifique.

En este Protocolo se corroboró que la neuromodulación permitió atender las condiciones del sistema nervioso central (neuropsiquiátricas y neurológicas) como circuitopatías y no como enfermedades en sí (depresión, ansiedad etc); evitando incidir en atender síntomas a través de los patrones espacio temporales con el propósito de generar cambios en la entidad presente dando como resultado la desaparición del cuadro sintomatológico.

De tal suerte que sí los resultados en este protocolo son evidencia de cambios en los circuitos asociados al periodo de abstinencia a través de la neuromodulación se podrá afirmar y corroborar que tanto la estrategia de corto plazo a través de la

expresión de factores de crecimiento puede comenzar a ser una nueva alternativa de tratamiento no farmacológico para disminuir el craving y favorecer la abstinencia en consumo de sustancias de abuso. Ahora bien, en el fenómeno de las adicciones se requiere analizar si el individuo no tiene y no adquiere estilos de afrontamiento que le ayuden a esta ardua tarea, para detallar las situaciones de cómo los individuos se relacionan con sus ambientes inmediatos y que factores particulares los acercan a ese consumo pero más que eso, habría que investigar las condiciones terapéuticas que mantengan la motivación para cambiar ese conjunto de conductas no adaptativas que se encuentran perjudicando su salud, su bienestar y el de su ambiente inmediato. El mejor tratamiento para evitar el comportamiento adictivo es la prevención y la abstinencia ya que no sabemos quién puede ser menos o más sensible al incremento en patrones de consumo posterior al consumo experimental.

REFERENCIAS :

- Abraham, W. C. (2003). How long will long-term potentiation last? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1432), 735-744. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1222>.
- Airaksinen, M. S., & Saarma, M. (2002). The GDNF family: Signalling, biological functions and therapeutic value. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(5), 383– 394. <https://doi.org/10.1038/nrn812>
- Albertson, D. N., Pruetz, B., Schmidt, C. J., Kuhn, D. M., Kapatos, G., & Bannon, M. J. (2004). Gene expression profile of the nucleus accumbens of human cocaine abusers: Evidence for dysregulation of myelin: Gene expression profile of human cocaine abuse. *Journal of Neurochemistry*, 88(5), 1211– 1219. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02247>.
- Annis, H. M. (1986). A relapse prevention model for treatment of alcoholics. In *Treating addictive behaviors: Processes of change* (pp. 407-433). Boston, MA: Springer US.
- Anton, R. F., Moak, D. H., Waid, L. R., Latham, P. K., Malcolm, R. J., & Dias, J. K. (1999). Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Outpatient Alcoholics: Results of a Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1758–1764. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1758>
- Arendash, G. W., Sanchez-Ramos, J., Mori, T., Mamcarz, M., Lin, X., Runfeldt, M., Wang, L., Zhang, G., Sava, V., Tan, J., & Cao, C. (2010). Electromagnetic Field Treatment Protects Against and Reverses Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 191–210. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1228>
- Arias-Carrión, O. (2008). Basic mechanisms of rTMS: Implications in Parkinson's disease. *International Archives of Medicine*, 1(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-1-2>
- Arias-Carrión, O., Verdugo-Díaz, L., Feria-Velasco, A., Millán-Aldaco, D., Gutiérrez, A. A., Hernández-Cruz, A., & Drucker-Colín, R. (2004). Neurogenesis in the subventricular zone following transcranial magnetic field stimulation and nigrostriatal lesions: Neurogenesis and Brain Insults. *Journal of Neuroscience Research*, 78(1), 16–28. <https://doi.org/10.1002/jnr.20235>
- Azevedo, C. A., & Mammis, A. (2018). Neuromodulation Therapies for Alcohol Addiction: A Literature Review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(2), 144–148. <https://doi.org/10.1111/ner.12548>
- Ballesteros-Yanez, I., Ambrosio, E., Pérez, J., Torres, I., Miguéns, M., García-Lecumberri, C., & DeFelipe, J. (2008). Morphine self-administration effects on the structure of cortical pyramidal cells in addiction-resistant rats. *Brain Research*, 1230, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.128>.

- Barragán, L., Flores, A., Ramírez, A. N. & Ramírez, C. (2014c). Manual del Programa de Prevención de Recaídas. Secretaria de Salud. Centro Nacional para la Prevención y Control de las Adicciones. Comisión Nacional contra las Adicciones. Servicios Editoriales y de Impresión, S. A. de C. V.
- Bell, G., Marino, A., Chesson, A., & Struve, F. (1992). Electrical states in the rabbit brain can be altered by light and electromagnetic fields. *Brain Research*, 570(1–2), 307–315. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90595-Z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90595-Z)
- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., Marton, R. G., & Rabey, J. M. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: A proof of concept study. *Journal of Neural Transmission*, 118(3), 463–471. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0578-1>
- Berlucchi, G., & Buchtel, H. A. (2009). Neuronal plasticity: Historical roots and evolution of meaning. *Experimental Brain Research*, 192(3), 307–319. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1611-6>
- Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., & Frahm, J. (2003). Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *NeuroImage*, 20(3), 1685–1696. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.028>
- Blackman, C. F., Benane, S. G., & House, D. E. (1993). Evidence for direct effect of magnetic fields on neurite outgrowth. *The FASEB Journal*, 7(9), 801–806. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.9.8330687>
- Blackman, C. F., Benane, S. G., House, D. E., & Pollock, M. M. (1993). Action of 50 Hz magnetic fields on neurite outgrowth in pheochromocytoma cells. *Bioelectromagnetics*, 14(3), 273–286. <https://doi.org/10.1002/bem.2250140310>
- Blackman, C. F., Kinney, L. S., House, D. E., & Joines, W. T. (1989). Multiple power-density windows and their possible origin. *Bioelectromagnetics*, 10(2), 115–128. <https://doi.org/10.1002/bem.2250100202>
- Bonson, K. R., Grant, S. J., Contoreggi, C. S., Links, J. M., Metcalfe, J., Weyl, H. L., ... & London, E. D. (2002). Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*, 26(3), 376–386.
- Callaghan, M. J., Chang, E. I., Seiser, N., Aarabi, S., Ghali, S., Kinnucan, E. R., Simon, B. J., & Gurtner, G. C. (2008). Pulsed Electromagnetic Fields Accelerate Normal and Diabetic Wound Healing by Increasing Endogenous FGF-2 Release: Plastic and Reconstructive Surgery, 121(1), 130–141. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000293761.27219.84> Capone, F., Dileone, M., Profice, P.,
- Pilato, F., Musumeci, G., Minicuci, G., Ranieri, F., Cadossi, R., Setti, S., Tonali, P. A., & Di Lazzaro, V. (2009). Does exposure to extremely low frequency magnetic fields produce functional changes in human brain? *Journal of Neural Transmission*, 116(3), 257–265. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0184-2>

- Chamuleau, S. A. J., van Belle, E., & Doevendans, P. A. (2009). Enhancing cardiac stem cell differentiation into cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*, 82(3), 385–387. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp114>
- Chance, W., Grossman, C., Newrock, R., Bovin, G., Yerian, S., Schmitt, G., & Mendenhall, C. (1995). Effects of electromagnetic fields and gender on neurotransmitters and amino acids in rats. *Physiology & Behavior*, 58(4), 743–748. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)00090-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)00090-6)
- Chesa Vela, D., Elías Abadías, M., Fernández Vidal, E., IzquierdoMunuera, E., & Sitjas Carvacho, M. (2004). El craving, un componente esencial en la abstinencia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, (89), 93-112.
- Chen, B. T., Bowers, M. S., Martin, M., Hopf, F. W., Guillory, A. M., Carelli, R. M., ... & Bonci, A. (2008). Cocaine but not natural reward self-administration nor passive cocaine infusion produces persistent LTP in the VTA. *Neuron*, 59(2), 288-297.
- Chen, B. T., Hopf, F. W., & Bonci, A. (2010). Synaptic plasticity in the mesolimbic system: therapeutic implications for substance abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187(1), 129-139.
- Chick, J., Gough, K., Falkowski, W., Kershaw, P., Hore, B., Mehta, B., Ritson, B., Ropner, R., & Torley, D. (1992). Disulfiram Treatment of Alcoholism. *British Journal of Psychiatry*, 161(1), 84–89. <https://doi.org/10.1192/bjp.161.1.84>
- Cossarizza, A., Monti, D., Bersani, F., Cantini, M., Cadossi, R., Sacchi, A., & Franceschi, C. (1989). Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields increase cell proliferation in lymphocytes from young and aged subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 160(2), 692–698. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92488-1](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)92488-1)
- Coyle, J. T., Price, D. L., & DeLong, M. R. (1983). Alzheimer's Disease: A Disorder of Cortical Cholinergic Innervation. *Science*, 219(4589), 1184–1190. <https://doi.org/10.1126/science.6338589>.
- Cruciani, R. A. (2010c). Non-invasive Transcranial Direct Current Stimulation for the Study and Treatment of Neuropathic Pain. En A. Szallasi (Ed.), *Analgesia* (Vol. 617, pp. 505–515). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-323-7_37.
- Cuccurazzu, B., Leone, L., Podda, M. V., Piacentini, R., Riccardi, E., Ripoli, C., Azzena, G. B., & Grassi, C. (2010). Exposure to extremely low-frequency (50Hz) electromagnetic fields enhances adult hippocampal neurogenesis in C57BL/6 mice. *Experimental Neurology*, 226(1), 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.08.022>.
- Desmurget, M., Epstein, C. M., Turner, R. S., Prablanc, C., Alexander, G. E., & Grafton, S. T. (1999). Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nature Neuroscience*, 2(6), 563–567. <https://doi.org/10.1038/9219>.
- Delaney, D. J., Bernstein, M. H., Harlow, L. L., Farrow, M., Martin, R. A. & Stein, L. A. R. (2020). The brief situational confidence questionnaire for alcohol: A psychometric

assessment with incarcerated youth. *Psychological Assessment*, 32(3), 254-264. doi: 10.1037/pas0000780.

- Diana, M., Raji, T., Melis, M., Nummenmaa, A., Leggio, L., & Bonci, A. (2017). Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(11), 685-693.
- Dini, L., & Abbro, L. (2005). Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures. *Micron*, 36(3), 195-217. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2004.12.009>
- Dodick, D. W., Schembri, C. T., Helmuth, M., & Aurora, S. K. (2010). Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine: A Safety Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(7), 1153-1163. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01697>.
- Dondi, D., & Hagino, N. (1998). Biological effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: III. 50 Hz electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 19(1), 57-66. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-186X\(1998\)19:1<57::AID-BEM7>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-186X(1998)19:1<57::AID-BEM7>3.0.CO;2-3)
- Drew, P., Xu, J., Storer, P., Chavis, J., & Racke, M. (2006). Peroxisome proliferator-activated receptor agonist regulation of glial activation: Relevance to CNS inflammatory disorders. *Neurochemistry International*, 49(2), 183-189. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2006.04.003>
- Drucker-Coliñ , R., Verdugo-Díaz, L., Méndez, M., Carrillo-Ruiz, J., Morgado-Valle, C., Hernández-Cruz, A., & Corkidi, G. (1994). Comparison between Low Frequency Magnetic Field Stimulation and Nerve Growth Factor Treatment of Cultured Chromaffin Cells, on Neurite Growth, Noradrenaline Release, Excitable Properties, and Grafting in Nigrostriatal Lesioned Rats. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 5(6), 485-498. <https://doi.org/10.1006/mcne.1994.1060>
- Drucker-Coliñ,R.,Verdugo-Díaz,L.,Morgado-Valle,C.,Solís-Maldonado,G., Ondarza, R., Boll, C., Miranda, G., Wang, G.-J., & Volkow, N. (1999). Transplant of Cultured Neuron-Like Differentiated Chromaffin Cells in a Parkinson's Disease Patient. A Preliminary Report. *Archives of Medical Research*, 30(1), 33-39. [https://doi.org/10.1016/S0188-0128\(98\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S0188-0128(98)00007-4).
- Duman, R. S. (1997). A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 54(7), 597. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830190015002>
- Dutta, S. K., Ghosh, B., & Blackman, C. F. (1989). Radiofrequency radiation- induced calcium ion efflux enhancement from human and other neuroblastoma cells in culture. *Bioelectromagnetics*, 10(2), 197-202. <https://doi.org/10.1002/bem.2250100208>
- Eichwald, C., & Kaiser, F. (1995). Model for external influences on cellular signal transduction pathways including cytosolic calcium oscillations. *Bioelectromagnetics*, 16(2), 75-85. <https://doi.org/10.1002/bem.2250160203>
- Ekhtiari, H., Tavakoli, H., Addolorato, G., Baeken, C., Bonci, A., Campanella, S., Castelo-Branco, L., Challet-Bouju, G., Clark, V. P., Claus, E., Dannon, P. N., Del Felice, A., den Uyl, T., Diana, M., di Giannantonio, M., Fedota, J. R., Fitzgerald, P., Gallimberti, L., Grall-Bronnec, M., ... 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. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104, 118–140. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.007>.

Epstein, C. M., Verson, R., & Zangaladze, A. (1996). Magnetic Coil Suppression of Visual Perception at an Extracalcarine Site: *Journal of Clinical Neurophysiology*, 13(3), 247–252. <https://doi.org/10.1097/00004691-199605000-00009>

Falone, S., Mirabilio, A., Carbone, M. C., Zimmitti, V., Di Loreto, S., Marigliò, M. A., Mancinelli, R., Di Ilio, C., & Amicarelli, F. (2008). Chronic exposure to 50Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40(12), 2762–2770. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.05.022>

Feria-Velasco, A., Castillo-Medina, S., Verdugo-Daz, L., Castellanos, E., Orozco-Surez, S., Sanchez-Gmez, C., & Drucker-Coln, R. (1998). Neuronal differentiation of chromaffin cells in vitro, induced by extremely low frequency magnetic fields or nerve growth factor: A histological and ultrastructural comparative study. *Journal of Neuroscience Research*, 53(5), 569–582. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19980901\)53:5<569::AID-JNR7>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19980901)53:5<569::AID-JNR7>3.0.CO;2-7)

Fernandez-Espejo, E., Ramiro-Fuentes, S., Portavella, M., & Moreno-Paublete, R. (2008). Role for D-Serine within the Ventral Tegmental Area in the Development of Cocaine's Sensitization. *Neuropsychopharmacology*, 33(5), 995–1003. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301495>.

Fleischmann, A., Sternheim, A., Etgen, A. M., Li, C., Grisaru, N., & Belmaker, R. H. (1996a). Transcranial magnetic stimulation downregulates α -adrenoreceptors in rat cortex. *Journal of Neural Transmission*, 103(11), 1361–1366. <https://doi.org/10.1007/BF01271196>

Fleischmann, A., Sternheim, A., Etgen, A. M., Li, C., Grisaru, N., & Belmaker, R. H. (1996b). Transcranial magnetic stimulation downregulates α -adrenoreceptors in rat cortex. *Journal of Neural Transmission*, 103(11), 1361–1366. <https://doi.org/10.1007/BF01271196>

Flier, J. S., Underhill, L. H., Martin, J. B., & Gusella, J. F. (1986). Huntingtons Disease. *New England Journal of Medicine*, 315(20), 1267–1276. <https://doi.org/10.1056/NEJM198611133152006>

Flitman, S. S., Grafman, J., Wassermann, E. M., Cooper, V., O'Grady, J., Pascual-Leone, A., & Hallett, M. (1998). Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 50(1), 175–181. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.1.175>

Flores, J. A., Galan-Rodriguez, B., Rojo, A. I., Ramiro-Fuentes, S., Cuadrado, A., & Fernandez-Espejo, E. (2010). Fibroblast growth factor-1 within the ventral tegmental area participates in motor sensitizing effects of morphine. *Neuroscience*, 165(1), 198–211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.009>

Freitas, C., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1–3), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.027>

- Funk, R. H. W., & Monsees, T. K. (2006). Effects of Electromagnetic Fields on Cells: Physiological and Therapeutical Approaches and Molecular Mechanisms of Interaction. *Cells Tissues Organs*, 182(2), 59–78. <https://doi.org/10.1159/000093061>.
- Gaetani, R., Ledda, M., Barile, L., Chimenti, I., De Carlo, F., Forte, E., Ionta, V., Giuliani, L., D'Emilia, E., Frati, G., Miraldi, F., Pozzi, D., Messina, E., Grimaldi, S., Giacomello, A., & Lisi, A. (2009). Differentiation of human adult cardiac stem cells exposed to extremely low-frequency electromagnetic fields. *Cardiovascular Research*, 82(3), 411–420. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp067>
- Gartzke, J., & Lange, K. (2002). Cellular target of weak magnetic fields: Ionic conduction along actin filaments of microvilli. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 283(5), C1333–C1346. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00167.2002>.
- Ghelardini, C., Mannelli, L. D. C., & Bianchi, E. (2015). The pharmacological basis of opioids. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 12(3), 219.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652.
- Gomes, J. P., Watad, A., & Shoenfeld, Y. (2018). Nicotine and autoimmunity: The lotus' flower in tobacco. *Pharmacological research*, 128, 101–109.
- Goodman, R., Lin-Xiang Wei, Jing-Chu Xu, & Henderson, A. (1989). Exposure of human cells to low-frequency electromagnetic fields results in quantitative changes in transcripts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression*, 1009(3), 216–220. [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(89\)90105-X](https://doi.org/10.1016/0167-4781(89)90105-X)
- Grafman, J., & Wassermann, E. (1998). Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*, 37(2), 159–167. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00090-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00090-6)
- Greenebaum, B., & Siskin, B. F. (2007). Does direction of induced electric field or current provide a test of mechanism involved in nerve regeneration? *Bioelectromagnetics*, 28(6), 488–492. <https://doi.org/10.1002/bem.20331>
- Henry, D. J., Hu, X.-T., & White, F. J. (1998). Adaptations in the mesoaccumbens dopamine system resulting from repeated administration of dopamine D 1 and D 2 receptor-selective agonists: Relevance to cocaine sensitization. *Psychopharmacology*, 140(2), 233–242. <https://doi.org/10.1007/s002130050762>
- Hernández-Hernández, H., Cruces-Solis, H., Elías-Viñas, D., & Verdugo-Díaz, L. (2009). Neurite Outgrowth on Chromaffin Cells Applying Extremely Low Frequency Magnetic Fields by Permanent Magnets. *Archives of Medical Research*, 40(7), 545–550. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.10.002>
- Huang, L., Dong, L., Chen, Y., Qi, H., & Xiao, D. (2006). Effects of Sinusoidal Magnetic Field Observed on Cell Proliferation, Ion Concentration, and Osmolarity in Two Human Cancer Cell Lines. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 25(2), 113–126. <https://doi.org/10.1080/15368370600719067>
- Ikeda, K., Shinmura, Y., Mizoe, H., Yoshizawa, H., Yoshida, A., Kanao, S., Sumitani, H., Hasebe, S.,

- Motomura, T., Yamakawa, T., Mizuno, F., Otaka, Y., & Hirose, H. (2003). No effects of extremely low frequency magnetic fields found on cytotoxic activities and cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Bioelectromagnetics*, 24(1), 21–31. <https://doi.org/10.1002/bem.10062>
- Iozzo, P., Guiducci, L., Guzzardi, M. A., & Pagotto, U. (2012). Brain PET imaging in obesity and food addiction: current evidence and hypothesis. *Obesity facts*, 5(2), 155-164.
- Irwin, M. R., Olmos, L., Wang, M., Valladares, E. M., Motivala, S. J., Fong, T., Newton, T., Butch, A., Olmstead, R., & Cole, S. W. (2007). Cocaine Dependence and Acute Cocaine Induce Decreases of Monocyte Proinflammatory Cytokine Expression across the Diurnal Period: Autonomic Mechanisms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(2), 507–515. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.112797>
- Isaza, C. A., Sepúlveda Anas, J. C., Vélez, J. P., Valencia, S. Y., & Restrepo, J. C. (2014). Niveles de citoquinas en suero de adictos a heroína bajo consumo activo o en terapia de mantenimiento con metadona y controles sanos en Pereira (Colombia). *Investigaciones Andina*, 16(28), 922-931.
- Johnson, B. A., Roache, J. D., Ait-Daoud, N., Zanca, N. A., & Velazquez, M. (2002). Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology*, 160(4), 408–413. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1002-9>
- Johnston, M. V. (2004). Clinical disorders of brain plasticity. *Brain and Development*, 26(2), 73–80. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00102-5)
- Julkunen, P., Jauhiainen, A. M., Westerén-Punnonen, S., Pirinen, E., Soininen, H., Könönen, M., Pääkkönen, A., Määttä, S., & Karhu, J. (2008a). Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A pilot study. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(2), 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.021>
- Julkunen, P., Jauhiainen, A. M., Westerén-Punnonen, S., Pirinen, E., Soininen, H., Könönen, M., Pääkkönen, A., Määttä, S., & Karhu, J. (2008b). Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A pilot study. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(2), 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.021>
- Kanje, M., Rusovan, A., Siskin, B., & Lundborg, G. (1993). Pretreatment of rats with pulsed electromagnetic fields enhances regeneration of the sciatic nerve. *Bioelectromagnetics*, 14(4), 353–359. <https://doi.org/10.1002/bem.2250140407>
- Karler, R., Finnegan, K. T., & Calder, L. D. (1993). Blockade of behavioral sensitization to cocaine and amphetamine by inhibitors of protein synthesis. *Brain Research*, 603(1), 19–24. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91294-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91294-3)
- Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 844–858. <https://doi.org/10.1038/nrn2234>

- Kelleher, M. O., Al-Abri, R. K., Lenihan, D. V., & Glasby, M. A. (2006). Use of a static magnetic field to promote recovery after peripheral nerve injury. *Journal of Neurosurgery*, 105(4), 610–615. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.105.4.610>
- Kharb, R., Shekhawat, L. S., Beniwal, R. P., Bhatia, T., & Deshpande, S. N. (2018). Relationship between craving and early relapse in alcohol dependence: A short-term follow-up study. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(4), 315-321.
- Khedr, E. M., Rothwell, J. C., Shawky, O. A., Ahmed, M. A., & Hamdy, A. (2006). Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(12), 2201– 2205. <https://doi.org/10.1002/mds.21089>
- Kim, S., Im, W.-S., Kang, L., Lee, S.-T., Chu, K., & Kim, B. I. (2008). The application of magnets directs the orientation of neurite outgrowth in cultured human neuronal cells. *Journal of Neuroscience Methods*, 174(1), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.07.005>
- Kinsley, C. H., & Lambert, K. G. (2008). Reproduction-Induced Neuroplasticity: Natural Behavioural and Neuronal Alterations Associated with the Production and Care of Offspring. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(4), 515–525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01667.x>
- Klatt, K. P., & Morris, E. K. (2001). The premack principle, response deprivation, and establishing operations. *The Behavior Analyst*, 24(2), 173–180. <https://doi.org/10.1007/BF03392028>
- Knotkova, H., & Cruciani, R. A. (2010a). Non-invasive Transcranial Direct Current Stimulation for the Study and Treatment of Neuropathic Pain. En A. Szallasi (Ed.), *Analgesia* (Vol. 617, pp. 505–515). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-323-7_37
- Knotkova, H., & Cruciani, R. A. (2010b). Non-invasive Transcranial Direct Current Stimulation for the Study and Treatment of Neuropathic Pain. En A. Szallasi (Ed.), *Analgesia* (Vol. 617, pp. 505–515). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-323-7_37 Knotkova, H., &
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003a). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, 2(3), 145–156. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00321-1)
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003b). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, 2(3), 145–156. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00321-1)
- Koob GF. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;909:170-85. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06682.x. PMID:10911930.
- Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1988). Cellular and Molecular Mechanisms of Drug Dependence. *Science*, 242(4879), 715–723. <https://doi.org/10.1126/science.2903550>.
- Koob, G. F. (2009). Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology*, 56 (Suppl1), 18–31.

- Kubera, M., Filip, M., Basta-Kaim, A., Nowak, E., Siwanowicz, J., Zajicova, A., Holan, V., Maes, M., & Lasoń, W. (2004). The effect of cocaine sensitization on mouse immunoreactivity. *European Journal of Pharmacology*, 483(2–3), 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.10.021>
- Lacy-hulbert, A., Metcalfe, J. C., & Hesketh, R. (1998). Biological responses to electromagnetic fields 1. *The FASEB Journal*, 12(6), 395–420. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.6.395>
- Lamprecht, R., & LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(1), 45–54. <https://doi.org/10.1038/nrn1301>
- Littleton, J. (1995). Acamprosate in alcohol dependence: How does it work? *Addiction*, 90(9), 1179–1188. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1995.tb01088.x>
- LLorens-Martín, M., Torres-Alemán, I., & Trejo, J. L. (2009). Reviews: Mechanisms Mediating Brain Plasticity: IGF1 and Adult Hippocampal Neurogenesis. *The Neuroscientist*, 15(2), 134–148. <https://doi.org/10.1177/1073858408331371>
- Lorenzano, C., Dinapoli, L., Gilio, F., Suppa, A., Bagnato, S., Currà, A., Inghilleri, M., & Berardelli, A. (2006). Motor cortical excitability studied with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Huntington's disease. *Clinical Neurophysiology*, 117(8), 1677–1681. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.012>
- Listos, J., Łupina, M., Talarek, S., Mazur, A., Orzelska-Górka, J., & Kotlińska, J. (2019). The mechanisms involved in morphine addiction: an overview. *International journal of molecular sciences*, 20(17), 4302.
- Lu, W., Monteggia, L. M., & Wolf, M. E. (2002). Repeated administration of amphetamine or cocaine does not alter AMPA receptor subunit expression in the rat midbrain. *Neuropsychopharmacology*, 26(1), 1–13.
- Lyle, D. B., Fuchs, T. A., Casamento, J. P., Davis, C. C., & Swicord, M. L. (1997). Intracellular calcium signaling by jurkat T-lymphocytes exposed to a 60 hz magnetic field. *Bioelectromagnetics*, 18(6), 439–445. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-186X\(1997\)18:6<439::AID-BEM6>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-186X(1997)18:6<439::AID-BEM6>3.0.CO;2-3)
- Maeda, T., Kiguchi, N., Fukazawa, Y., Yamamoto, A., Ozaki, M., & Kishioka, S. (2007). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Activation Relieves Expression of Behavioral Sensitization to Methamphetamine in Mice. *Neuropsychopharmacology*, 32(5), 1133–1140. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301213>
- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD. *Neuron*, 44(1), 5–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>
- Málly, J., Farkas, R., Tóthfalusi, L., & Stone, T. W. (2004). Long-term follow-up study with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 64(3), 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.07.004>
- Martínez-Sámano, J., Torres-Durán, P. V., Juárez-Oropeza, M. A., Elías-Viñas, D., & Verdugo-Díaz, L. (2010). Effects of acute electromagnetic field exposure and movement restraint on antioxidant system in liver, heart, kidney and plasma of Wistar rats: A preliminary report. *International Journal of Radiation Biology*, 86(12), 1088–1094. <https://doi.org/10.3109/09553002.2010.501841>

- McCreary, C. R., Dixon, S. J., Fraher, L. J., Carson, J. J. L., & Prato, F. S. (2006). Real-time measurement of cytosolic free calcium concentration in Jurkat cells during ELF magnetic field exposure and evaluation of the role of cell cycle. *Bioelectromagnetics*, 27(5), 354–364. <https://doi.org/10.1002/bem.20248>
- Medina, F. J., & Tunez, I. (2010). Huntingtons Disease: The Value of Transcranial Meganetic Stimulation. *Current Medicinal Chemistry*, 17(23), 2482–2491. <https://doi.org/10.2174/092986710791556078>
- Meeus, O., Blaivie, C., Ost, J., De Ridder, D., & Van de Heyning, P. (2009a). Influence of Tonic and Burst Transcranial Magnetic Stimulation Characteristics on Acute Inhibition of Subjective Tinnitus. *Otology & Neurotology*, 30(6), 697–703. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181b05023>
- Meeus, O., Blaivie, C., Ost, J., De Ridder, D., & Van de Heyning, P. (2009b). Influence of Tonic and Burst Transcranial Magnetic Stimulation Characteristics on Acute Inhibition of Subjective Tinnitus. *Otology & Neurotology*, 30(6), 697–703. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181b05023>.
- Meeusen, R., & De Meirleir, K. (1995). Exercise and brain neurotransmission. *Sports medicine*, 20, 160-188.
- Melchior, C. L., & Tabakoff, B. (1984). A Conditioning Model of Alcohol Tolerance. In M. Galanter, H. Begleiter, R. Deitrich, D. Goodwin, E. Gottheil, A. Paredes, M. Rothschild, & D. Van Theil (Eds.), *Recent Developments in Alcoholism* (pp. 5–16). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4661-6_1
- Melis, M., Camarini, R., Ungless, M. A., & Bonci, A. (2002). Long-Lasting Potentiation of GABAergic Synapses in Dopamine Neurons after a Single In Vivo Ethanol Exposure. *The Journal of Neuroscience*, 22(6), 2074– 2082. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-06-02074.2002>.
- Michael Cummings, K., Becker, M. H., & Maile, M. C. (1980). Bringing the models together: an empirical approach to combining variables used to explain health actions. *Journal of behavioral medicine*, 3(2), 123-145.
- Miniussi, C., Bonato, C., Bignotti, S., Gazzoli, A., Gennarelli, M., Pasqualetti, P., Tura, G. B., Ventriglia, M., & Rossini, P. M. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: An efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clinical Neurophysiology*, 116(5), 1062–1071. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.01.002>
- Modell, J. G., Mountz, J. M., Glaser, F. B., & Lee, J. Y. (1993). Effect of Haloperidol on Measures of Craving and Impaired Control in Alcoholic* Subjects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17(2), 234– 240. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00755.x>
- Morgado-Valle, C., Verdugo-Díaz, L., García, D. E., Morales-Orozco, C., & Drucker-Colín, R. (1998). The role of voltage-gated Ca²⁺ channels in neurite growth of cultured chromaffin cells induced by extremely low frequency (ELF) magnetic field stimulation. *Cell and Tissue Research*, 291(2), 217–230. <https://doi.org/10.1007/s004410050992>

- Morrison, J. (2015). *DSM-5® Guía para el diagnóstico clínico*. Editorial El Manual Moderno.
- Murer, M. G., Boissiere, F., Yan, Q., Hunot, S., Villares, J., Faucheux, B., Agid, Y., Hirsch, E., & Raisman-Vozari, R. (1999). An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 88(4), 1015–1032. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00219-X)
- Nakajima, A. (2004). Role of Tumor Necrosis Factor- in Methamphetamine- Induced Drug Dependence and Neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 24(9), 2212–2225. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4847-03.2004> Narita, M., Suzuki, M., Kuzumaki, N., Miyatake, M., &
- Nestler, E. (2002). Common Molecular and Cellular Substrates of Addiction and Memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 637–647. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4084>
- Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), 119–128. <https://doi.org/10.1038/35053570>
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445–1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and Cellular Basis of Addiction. *Science*, 278(5335), 58–63. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.58>
- Ng, F., Berk, M., Dean, O., & Bush, A. I. (2008a). Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(06). <https://doi.org/10.1017/S1461145707008401>
- Ng, F., Berk, M., Dean, O., & Bush, A. I. (2008b). Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(06). <https://doi.org/10.1017/S1461145707008401>
- Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *The Journal of Neuroscience*, 15(11), 7539–7547. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07539.1995>
- Nindl, G., Swez, J. A., Miller, J. M., & Balcavage, W. X. (1997). Growth stage dependent effects of electromagnetic fields on DNA synthesis of Jurkat cells. *FEBS Letters*, 414(3), 501–506. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01060-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01060-0)
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009a). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Experimental Neurology*, 219(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.038>
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009b). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Experimental Neurology*, 219(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.038>
- Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Noda, Y., & Nabeshima, T. (2007). Tumor Necrosis Factor- α and Its Inducer Inhibit Morphine-

Induced Rewarding Effects and Sensitization. *Biological Psychiatry*, 62(6), 658–668. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.009>

- O'Brien, C. P. (2009). Neuroplasticity in addictive disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(3), 350-353.
- Okabe, S., Hanajima, R., Ohnishi, T., Nishikawa, M., Imabayashi, E., Takano, H., Kawachi, T., Matsuda, H., Shiio, Y., Iwata, N. K., Furubayashi, T., Terao, Y., & Ugawa, Y. (2003). Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114(3), 450–457. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00408-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00408-X)
- Okano, H., Onmori, R., Tomita, N., & Ikada, Y. (2006). Effects of a moderate- intensity static magnetic field on VEGF-A stimulated endothelial capillary tubule formation in vitro. *Bioelectromagnetics*, 27(8), 628–640. <https://doi.org/10.1002/bem.20246>
- Oliff, H. S., Berchtold, N. C., Isackson, P., & Cotman, C. W. (1998). Exercise- induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Molecular Brain Research*, 61(1–2), 147–153. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00222-8)
- Olivares-Bañuelos, T., Navarro, L., González, A., & Drucker-Colín, R. (2004). Differentiation of chromaffin cells elicited by ELF MF modifies gene expression pattern. *Cell Biology International*, 28(4), 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2004.01.002>
- Onn, S.-P., & Grace, A. A. (2000). Amphetamine Withdrawal Alters Bistable States and Cellular Coupling in Rat Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens Neurons Recorded In Vivo. *The Journal of Neuroscience*, 20(6), 2332–2345. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-06-02332.2000>
- Orendáčová, J., Orendáč, M., Mojžiš, M., Labun, J., Martončíková, M., Saganová, K., Lievajová, K., Blaško, J., Abdiová, H., Gálik, J., & Račková, E. (2011). Effects of short-duration electromagnetic radiation on early postnatal neurogenesis in rats: Fos and NADPH-d histochemical studies. *Acta Histochemica*, 113(7), 723–728. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2010.09.009>
- Orendáčová, J., Račková, E., Orendáč, M., Martončíková, M., Saganová, K., Lievajová, K., Abdiová, H., Labun, J., & Gálik, J. (2009). Immunohistochemical Study of Postnatal Neurogenesis After Whole-body Exposure to Electromagnetic Fields: Evaluation of Age- and Dose-Related Changes in Rats. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 29(6–7), 981–990. <https://doi.org/10.1007/s10571-009-9385-3>
- Ottani, V., De Pasquale, V., Govoni, P., Franchi, M., Ruggeri, A., & Zaniol, P. (1988). Effects of pulsed extremely-low-frequency magnetic fields on skin wounds in the rat. *Bioelectromagnetics*, 9(1), 53–62. <https://doi.org/10.1002/bem.2250090105>
- Pascual, M., Fernández-Lizarbe, S., & Guerri, C. (2011). Role of TLR4 in ethanol effects on innate and adaptive immune responses in peritoneal macrophages. *Immunology & Cell Biology*, 89(6), 716–727. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.163>
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). THE PLASTIC HUMAN BRAIN CORTEX. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 377–401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216> Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., &

Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, 348(9022), 233–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01219-6)

Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, 44(5), 892–892. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.892>

Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A. C. (1997). Transcranial Magnetic Stimulation during Positron Emission Tomography: A New Method for Studying Connectivity of the Human Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 17(9), 3178–3184. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-09-03178.1997>

Peinemann, A., Reimer, B., Löer, C., Quartarone, A., Münchau, A., Conrad, B., & Roman Siebner, H. (2004). Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1519–1526. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.02.005>

Pepin, J. L., Bogacz, D., de Pasqua, V., & Delwaide, P. J. (1999). Motor cortex inhibition is not impaired in patients with Alzheimer's disease: Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Journal of the Neurological Sciences*, 170(2), 119–123. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00206-3](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00206-3)

Pérez-Severiano, F., Escalante, B., Vergara, P., Ríos, C., & Segovia, J. (2002). Age-dependent changes in nitric oxide synthase activity and protein expression in striata of mice transgenic for the Huntington's disease mutation. *Brain Research*, 951(1), 36–42. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03102-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03102-5)

Post, A., & Keck, M. E. (2001). Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: What do we know about the neurobiological mechanisms? *Journal of Psychiatric Research*, 35(4), 193–215. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00023-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00023-1)

Post, A., Müller, M. B., Engelmann, M., & Keck, M. E. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: Evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo: rTMS: evidence for a neuroprotective effect. *European Journal of Neuroscience*, 11(9), 3247–3254. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00747.x> Rapoport, J. L., & Gogtay, N. (2008). Brain Neuroplasticity in Healthy, Hyperactive and Psychotic Children: Insights from Neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 181–197. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301553>

Potenza, M. N., Balodis, I. M., Derevensky, J., Grant, J. E., Petry, N. M., Verdejo-Garcia, A., & Yip, S. W. (2019). Gambling disorder. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 51.

Reid, P. D., Shajahan, P. M., Glabus, M. F., & Ebmeier, K. P. (1998). Transcranial magnetic stimulation in depression. *British Journal of Psychiatry*, 173(6), 449–452. <https://doi.org/10.1192/bjp.173.6.449>

- Reuss, B., & von Bohlen und Halbach, O. (2003). Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system. *Cell and Tissue Research*, 313(2), 139–157. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0756-7>
- Rinaldi, T. (2008). Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic acid animal model of autism. *Frontiers in Neural Circuits*, 2. <https://doi.org/10.3389/neuro.04.004.2008>
- Robbins, T. W., Vaghi, M. M., & Banca, P. (2019). Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects. *Neuron*, 102(1), 27-47.
- Robinson, T. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247–291. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-P](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-P)
- Robinson, T. E., & Kolb, B. (1999). Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *European journal of neuroscience*, 11(5), 1598-1604.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2000). The psychology and neurobiology of addiction: An incentive-sensitization view. *Addiction*, 95(8), 91–117. <https://doi.org/10.1080/09652140050111681>
- Robinson, T. E., Gorny, G., Mitton, E., & Kolb, B. (2001). Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse*, 39(3), 257–266. [https://doi.org/10.1002/1098-2396\(20010301\)39:3<257::AID-SYN1007>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1098-2396(20010301)39:3<257::AID-SYN1007>3.0.CO;2-1)
- Rogers, W. K., Benowitz, N. L., Wilson, K. M., & Abbott, J. A. (1979). Effect of disulfiram on adrenergic function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 25(4), 469–475. <https://doi.org/10.1002/cpt1979254469>
- Rosenthal, M., & Obe, G. (1989). Effects of 50-Hertz electromagnetic fields on proliferation and on chromosomal alterations in human peripheral lymphocytes untreated or pretreated with chemical mutagens. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 210(2), 329–335. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(89\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0027-5107(89)90094-8)
- Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E., & Brammer, M. (2006a). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Human Brain Mapping*, 27(12), 973–993. <https://doi.org/10.1002/hbm.20237>
- Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E., & Brammer, M. (2006b). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Human Brain Mapping*, 27(12), 973–993. <https://doi.org/10.1002/hbm.20237>
- Russo-Neustadt, A. (1999). Exercise, Antidepressant Medications, and Enhanced Brain Derived Neurotrophic Factor Expression. *Neuropsychopharmacology*, 21(5), 679–682. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00059-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00059-7)

- Santini, M. T., Rainaldi, G., & Indovina, P. L. (2009). Cellular effects of extremely low frequency (ELF) electromagnetic fields. *International Journal of Radiation Biology*, 85(4), 294–313. <https://doi.org/10.1080/09553000902781097>
- Sánchez-Hervás, E., Bou, N. M., Gurrea, R. D. O., Gradolí, V. T., & Gallús, E. M. (2001). Craving y adicción a drogas. *Trastornos adictivos*, 3(4), 237-243.
- Schwartz, J. H., Kandel, E. R., & Jessell, T. M. (Eds.). (2001). *Principios de neurociencia*. McGraw-Hill-Interamericana.
- Schachter, S., & Singer, J. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69(5), 379–399. <https://doi.org/10.1037/h0046234>
- Schönfeldt-Lecuona, C., Cárdenas-Morales, L., Freudenmann, R. W., Kammer, T., & Herwig, U. (2010). Transcranial magnetic stimulation in depression – Lessons from the multicentre trials. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 28(4), 569–576. <https://doi.org/10.3233/RNN-2010-0561>
- Selvam, R., Ganesan, K., Narayana Raju, K. V. S., Gangadharan, A. C., Manohar, B. M., & Puvanakrishnan, R. (2007). Low frequency and low intensity pulsed electromagnetic field exerts its antiinflammatory effect through restoration of plasma membrane calcium ATPase activity. *Life Sciences*, 80(26), 2403–2410. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.03.019>
- Smaga, I., Sanak, M., & Filip, M. (2019). Cocaine-induced changes in the expression of NMDA receptor subunits. *Current Neuropharmacology*, 17(11), 1039-1055.
- Sampedro-Piquero, P., Santín, L. J., & Castilla-Ortega, E. (2019). Aberrant brain neuroplasticity and function in drug addiction: a focus on learning-related brain regions. *Behavioral Neuroscience*, 1-24.
- Sharp, T., and Cowen, P.J. (2011). 5-HT and depression: is the glass half-full? *Curr. Opin. Pharmacol.* 11, 45–51.
- Simko, M. (2007). Cell Type Specific Redox Status is Responsible for Diverse Electromagnetic Field Effects. *Current Medicinal Chemistry*, 14(10), 1141– 1152. <https://doi.org/10.2174/092986707780362835>
- Singh, S., Bury, M., Khanduja, K. L., & Mittal, P. K. (1999). Exposure to 50-HZ Sinusoidal Electromagnetic Field Induces Changes in the Antioxidant Defense System and Inhibits Lipid Peroxidation in Mice. *Electro- and Magnetobiology*, 18(1), 7–14. <https://doi.org/10.3109/15368379909012894>
- Sisken, B. F., Kanje, M., Lundborg, G., Herbst, E., & Kurtz, W. (1989). Stimulation of rat sciatic nerve regeneration with pulsed electromagnetic fields. *Brain Research*, 485(2), 309–316. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90575-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90575-1)
- Sisken, B. F., Walker, J., & Orgel, M. (1993). Prospects on clinical applications of

- electrical stimulation for nerve regeneration: Nerve Regeneration and Electricity. *Journal of Cellular Biochemistry*, 51(4), 404–409. <https://doi.org/10.1002/jcb.2400510404>
- Smelson, D. A., Losonczy, M. F., Davis, C. W., Kaune, M., Williams, J., & Ziedonis, D. (2002). Risperidone Decreases Craving and Relapses in Individuals with Schizophrenia and Cocaine Dependence. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(7), 671–675. <https://doi.org/10.1177/070674370204700710>
- Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81(2), 119–145. <https://doi.org/10.1037/h0036128>
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2005a). Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1231–1238. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.008>
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2005b). Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1231–1238. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.008>
- Spiga, S., Puddu, M. C., Pisano, M., & Diana, M. (2005). Morphine withdrawal-induced morphological changes in the nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, 22(9), 2332–2340.
- Stevens, H.E., Jiang, G.Y., Schwartz, M.L., and Vaccarino, F.M. (2012). Learning and memory depend on fibroblast growth factor receptor 2 functioning in hippocampus. *Biol. Psychiatry* 71, 1090–1098.
- Suzuki, T. (2008). Implication of Activated Astrocytes in the Development of Drug Dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141(1), 96–104. <https://doi.org/10.1196/annals.1441.032>
- Teodori, L., Albertini, M. C., Uguccioni, F., Falcieri, E., Rocchi, M. B. L., Battistelli, M., Coluzza, C., Piantanida, G., Bergamaschi, A., Magrini, A., Mucciato, R., & Accorsi, A. (2006). Static magnetic fields affect cell size, shape, orientation, and membrane surface of human glioblastoma cells, as demonstrated by electron, optic, and atomic force microscopy. *Cytometry Part A*, 69A(2), 75–85. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20208>
- Terwilliger, R. Z., Beitner-Johnson, D., Sevarino, K. A., Crain, S. M., & Nestler, E. J. (1991). A general role for adaptations in G-proteins and the cyclic AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function. *Brain Research*, 548(1–2), 100–110. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91111-D](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91111-D)
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97(2), 147–168. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.2.147>
- Tiffany, S. T. (1999). Cognitive concepts of craving. *Alcohol Research & Health*, 23(3), 215.

- Tsaluchidu, S., Cocchi, M., Tonello, L., & Puri, B. K. (2008). Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry*, 8(S1), S5. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-S1-S5>
- Túnez, I., Drucker-Colín, R., Jimena, I., Medina, F. J., Carmen Muñoz, M., Peña, J., & Montilla, P. (2006). Transcranial magnetic stimulation attenuates cell loss and oxidative damage in the striatum induced in the 3-nitropropionic model of Huntington's disease: TMS and Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry*, 97(3), 619–630. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03724.x>
- Túnez, I., Feijóo, M., Collado, J. A., Medina, F. J., Peña, J., Muñoz, M. del C., Jimena, I., Franco, F., Rueda, I., Muntané, J., & Montilla, P. (2007). Effect of testosterone on oxidative stress and cell damage induced by 3- nitropropionic acid in striatum of ovariectomized rats. *Life Sciences*, 80(13), 1221–1227. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.12.013> Túnez, I., Montilla, P., Muñoz, M. del C.
- Turner, C. A., Watson, S. J., & Akil, H. (2012). The fibroblast growth factor family: neuromodulation of affective behavior. *Neuron*, 76(1), 160-174.
- Medina, F. J., & Drucker-Colín, R. (2006). Effect of transcranial magnetic stimulation on oxidative stress induced by 3-nitropropionic acid in cortical synaptosomes. *Neuroscience Research*, 56(1), 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.05.012>
- Vanderschuren, L. J. M. J., & Kalivas, P. W. (2000). Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: A critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology*, 151(2–3), 99–120. <https://doi.org/10.1007/s002130000493>
- Ventura, C., Maioli, M., Asara, Y., Santoni, D., Mesirca, P., Remondini, D., & Bersani, F. (2005). Turning on stem cell cardiogenesis with extremely low frequency magnetic fields. *The FASEB Journal*, 19(1), 155–157. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2695fje>
- Verdugo-Díaz, L., Palomero-Rivero, M., & Drucker-Colín, R. (1998). Differentiation of chromaffin cells by extremely low frequency magnetic fields changes ratios of catecholamine type messenger. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 46(2), 297–300. [https://doi.org/10.1016/S0302-4598\(98\)00127-5](https://doi.org/10.1016/S0302-4598(98)00127-5)
- Vezina, P., & Stewart, J. (1989). The effect of dopamine receptor blockade on the development of sensitization to the locomotor activating effects of amphetamine and morphine. *Brain Research*, 499(1), 108–120. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91140-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91140-2)
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G.-J. (2003). The addicted human brain: Insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111(10), 1444–1451. <https://doi.org/10.1172/JCI18533>
- Volpicelli, J. R. (1992). Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49(11), 876. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820110040006>
- Volpicelli, J. R. (1997). Naltrexone and Alcohol Dependence: Role of Subject Compliance. *Archives of General Psychiatry*, 54(8), 737. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830200071010>

- Walker, J. L., Evans, J. M., Resig, P., Guarnier, S., Meade, P., & Siskin, B. S. (1994). Enhancement of Functional Recovery Following a Crush Lesion to the Rat Sciatic Nerve by Exposure to Pulsed Electromagnetic Fields. *Experimental Neurology*, 125(2), 302–305. <https://doi.org/10.1006/exnr.1994.1033>
- Watson, D. J., Ostroff, L., Cao, G., Parker, P. H., Smith, H., & Harris, K. M. (2016). LTP enhances synaptogenesis in the developing hippocampus. *Hippocampus*, 26(5), 560-576.
- Wexler BE, Gottschalk GH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, Gore JC . (2001): Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiat* **158**: 86–95
- Williams, T. M., Davies, S. J., Taylor, L. G., Daghli, M. R., Hammers, A., Brooks, D. J., ... & Lingford-Hughes, A. (2009). Brain opioid receptor binding in early abstinence from alcohol dependence and relationship to craving: an [11C] diprenorphine PET study. *European Neuropsychopharmacology*, 19(10), 740-748.
- Wiesmann, U. N., DiDonato, S., & Herschkowitz, N. N. (1975). Effect of chloroquine on cultured fibroblasts: Release of lysosomal hydrolases and inhibition of their uptake. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 66(4), 1338–1343. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(75\)90506-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(75)90506-9)
- Wise, R. A. (1996). Addictive Drugs and Brain Stimulation Reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19(1), 319–340. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001535>
- Wise, R. A., & Rompre, P.-P. (1989). Brain Dopamine and Reward. *Annual Review of Psychology*, 40(1), 191–225. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.40.020189.001203>
- Xu, J., Chavis, J. A., Racke, M. K., & Drew, P. D. (2006). Peroxisome proliferator-activated receptor- α and retinoid X receptor agonists inhibit inflammatory responses of astrocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 176(1–2), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.04.019>
- Xu, J., Racke, M. K., & Drew, P. D. (2007a). Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist fenofibrate regulates IL-12 family cytokine expression in the CNS: Relevance to multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 103(5), 1801–1810. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04875.x>
- Xu, J., Racke, M. K., & Drew, P. D. (2007b). Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist fenofibrate regulates IL-12 family cytokine expression in the CNS: Relevance to multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 103(5), 1801–1810. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04875.x>
- Zalcman, S., Savina, I., & Wise, R. A. (1999a). Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats. *Brain Research*, 847(2), 276–283. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02063-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02063-6)

Zalcman, S., Savina, I., & Wise, R. A. (1999b). Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats. *Brain Research*, 847(2), 276–283. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02063-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02063-6)

Zecca, L., Mantegazza, C., Margonato, V., Cerretelli, P., Caniatti, M., Piva, F.,