



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "DR. RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

"ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD CON LA MEDICIÓN DE APETENCIA POR EL CONSUMO Y CON CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO TRAS EL TRATAMIENTO CON ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN PACIENTES CON DEPENDENCIA A COCAÍNA"

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

Alan Patrick Dávalos Guzmán

TUTOR

Dr. Eduardo Adrián Garza Villarreal
Instituto de Neurobiología, UNAM, campus Juriquilla

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Jorge Julio González Olvera
Comisión Nacional contra las adicciones, Secretaría de Salud

Dr. Juan José Sánchez Sosa
Facultad de psicología, Universidad Nacional Autónoma de México

CDMX. FEBRERO 2020



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.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme cursar este posgrado indispensable en mi objetivo de convertirme en investigador, Al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, dentro de él la subdirección de investigaciones clínicas, al personal técnico y administrativo por apoyar con infraestructura, equipo y personal para que fuera posible este proyecto. A CONACyT por su apoyo indispensable para financiar el estudio (FOSISS N.º 260971) y mis estudios durante la maestría (CVU: 581492).

A Eduardo Garza por todo el apoyo, la paciencia y las enseñanzas durante el proceso de aprendizaje de áreas de estudio completamente nuevas para mí y que me ayudaron a pensar y entender mejor la ciencia.

A Jorge González y José Sánchez Sosa por sus comentarios y aportaciones para ayudar en mi crecimiento y el de este proyecto.

Al Instituto de Neurobiología por la estancia de aprendizaje y el LAVIS por la ayuda en el almacenamiento y procesamiento de imágenes. A Sarael Alcauter y Luis Concha por las clases de neuroimagen que me ayudaron a introducirme en esta área.

A Diego Ángeles, Sofía Fernández, Viviana Villacaña, Ruth Alcalá y Erick Morelos quienes colaboraron con nosotros y cada uno aportó y me enseñó algo nuevo para este proceso. A Said Jiménez por sacarme de aprietos al utilizar el lenguaje de programación R. Al resto del Garzalab, Luis Trujillo, Dey Munguía, Alejandra López, Arun y Alely por su apoyo, compañía y hacer más amena la estancia en Juriquilla.

A mis padres Rocío Guzmán, Mario Dávalos y mi hermano Mario Dávalos por apoyarme siempre, estar siempre ahí a pesar de la distancia y formarme para poder llegar hasta aquí, no hay palabras para agradecerles tanto.

A quien ha sido mi motor y ayuda incondicional, Itzel García, por el ánimo en los momentos difíciles y por la paciencia durante todo este proceso, gracias alma gemela.

Contenido

1. Resumen	4
2. Introducción	5
3. Antecedentes	
a. Terminología	6
b. Epidemiología global	7
c. Epidemiología en México	7
d. Características clínicas de dependencia a sustancias	8
e. Características clínicas de dependencia a cocaína	9
f. Apetencia por consumo y psicopatología	9
g. Comorbilidad psiquiátrica	10
h. Comorbilidad psiquiátrica en dependencia a cocaína.	13
i. Generalidades de neuroimagen funcional en estado de reposo.	14
j. Hallazgos de neuroimagen funcional en relación con adicciones.	15
k. Tratamiento de dependencia a estimulantes.	19
l. Tratamiento farmacológico en dependencia a cocaína.	20
m. Tratamiento farmacológico con efecto en la apetencia.	22
n. Tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal.	23
o. Estimulación magnética transcraneal en trastorno depresivo mayor	24
p. Estimulación magnética transcraneal en trastornos de ansiedad	25
q. Estimulación Magnética Transcraneal en Adicciones.	25
4. Planteamiento del problema	31
5. Justificación y pregunta de investigación	31
6. Objetivos	31
7. Hipótesis	32
8. Metodología	
a. Diseño del estudio y muestra	33
b. Variables	35
c. Instrumentos	36
d. Procedimiento	37
e. Análisis de datos	39
i. Análisis de imágenes	40
ii. Análisis de datos clínicos y análisis estadístico	41
f. Consideraciones éticas	42
9. Resultados clínicos	43
10. Resultados de neuroimagen	64
11. Discusión de resultados	71
12. Alcances y limitaciones	77
13. Conclusión	78
14. Bibliografía	79
15. Anexos	87

Resumen

La adicción a las drogas de abuso es un área de alta prioridad en salud pública. La cocaína es la sustancia con segundo lugar de prevalencia de consumo dentro de las sustancias ilegales, implicando consecuencias médicas y psicosociales importantes. Además de esto hasta el momento la respuesta al tratamiento continúa siendo un tema complejo y difícil de alcanzar, ya que las modalidades de tratamiento actuales han mostrado altas tasas de recaídas. Debido a ello se pretende estudiar el efecto de la EMTr en la respuesta al tratamiento, así como la posible asociación que puedan tener las comorbilidades psiquiátricas. Actualmente presentamos la caracterización de la muestra y los datos clínicos descriptivos obtenidos hasta el momento. En este estudio se evaluó el efecto de la EMTr en pacientes con dependencia a cocaína, por medio de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (EMTr sham) donde se aplicó una fase aguda de 20 sesiones durante 2 semanas y posteriormente una fase abierta donde se aplicó EMTr de mantenimiento 2 sesiones, un día a la semana durante 3 meses. El objetivo fue evaluar el efecto de la EMTr sobre la apetencia por consumo y sobre síntomas depresivos y ansiosos, además de identificar cambios en la conectividad entre regiones de interés seleccionadas *a priori*.

Los resultados mostraron una disminución en la apetencia a las 2 semanas significativamente mayor en el grupo de EMTr comparado con placebo, la reducción de los síntomas depresivos y ansiosos fue igual en ambos grupos a las 2 semanas. A los 3 meses continuó la reducción en las 3 mediciones clínicas y se encontró una correlación entre las mismas. En el análisis de conectividad funcional en estado de reposo de las áreas estudiadas, no hubo un cambio significativo en su conectividad, aunque se encontró una correlación entre la reducción de la apetencia y ansiedad con aumento de conectividad entre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el estriado ventral izquierdo.

Estos hallazgos sugieren un efecto de la EMTr sobre la apetencia, a las 2 semanas y probablemente sobre las 3 mediciones clínicas a los 3 meses, los hallazgos de neuroimagen no son muy contundentes, pero sugieren una implicación del estriado ventral en los cambios en la apetencia y ansiedad, lo cual debe estudiarse más detalladamente.

Introducción

La dependencia a sustancias ilícitas es un problema importante de salud pública, el abuso de estas sustancias puede conllevar a una adicción que tiene repercusiones importantes para la salud física y mental de la persona y además para su entorno familiar y social. Estos trastornos adictivos cuentan con un origen multifactorial que involucra aspectos biológicos, psicológicos y sociales, que son determinantes en la aparición y permanencia de los síntomas, por tanto, su tratamiento es complejo y las tasas de respuesta en general no son altas, requiriendo en muchas ocasiones tratamiento interdisciplinario que aborde diferentes aspectos del padecimiento.

En México un área de salud pública consignada en el plan nacional de desarrollo como de alta prioridad para el país es la de salud mental y las adicciones a drogas de abuso. Específicamente, el rubro de adicciones reviste especial importancia por incidir en diversos ámbitos; en primera instancia, en lo relacionado con el daño que produce la adicción en los individuos de acuerdo con los siguientes factores: tipo de sustancia a la que se es adicto, tiempo de consumo y la etapa de la vida en la que ocurre la adicción. En este sentido el cada tipo de droga presenta, su propia esfera de patogenicidad en cuanto a los órganos involucrados.

La dependencia a sustancias ilícitas es un problema grave, siendo la cocaína una de las sustancias con mayor impacto. Otro punto a considerar es la comorbilidad que presentan las adicciones con padecimientos relacionados con la salud mental, como depresión y ansiedad, padecimientos que al presentarse en conjunto hacen difícil el tratamiento integral y el control de estas enfermedades.

Por todo esto y debido a la complejidad para obtener tasas de respuesta adecuadas, es importante estudiar alternativas de tratamiento para estos padecimientos. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es un tratamiento que se ha utilizado con buenos resultados en trastornos depresivos y ansiosos, y en los últimos años está siendo estudiada en adicciones, sin embargo, hay pocos estudios todavía de EMTr en dependencia a cocaína.

Además, con el objetivo de entender mejor las bases biológicas de esta patología, es importante poder realizar estudios que muestren la actividad y funcionamiento de diversas áreas cerebrales, motivo por el cual en los últimos años se han realizado estudio con imagen por resonancia magnética funcional. Por lo tanto, importante hacer uso de estas herramientas tecnológicas para estudiar los efectos de tratamientos como la EMTr en adicciones, así como identificar con estas herramientas de análisis que otras variables pueden tener asociación con la respuesta a los tratamientos experimentales, además es importante investigar sobre las regiones cerebrales que se ven afectadas en pacientes con comorbilidad depresiva y ansiosa en sujetos con adicción. Estudiar que hay detrás de estas problemáticas es necesario en nuestro país ya que en la esfera social impacta directamente en la disminución en la productividad, la desintegración cognoscitiva y afectiva, así como las consecuencias económicas para los individuos afectados y sus familias.

Terminología

De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina de las Adicciones, la adicción se define como un trastorno de curso crónico que se caracteriza por una alteración en los circuitos cerebrales de recompensa, motivación, entre otros implicados. Esto es reflejado en el individuo como cambios conductuales en los que se persigue patológicamente la recompensa, y / o el alivio de un malestar por medio del uso de sustancias¹. A lo largo de los años se han utilizado otros términos respecto al tema de las sustancias de abuso. Uno de ellos es la dependencia, que se refiere a un estado adaptativo tras la exposición repetida a una sustancia que conlleva cambios fisiológicos y un deterioro en el funcionamiento tras la interrupción en el consumo. Dos conceptos relacionados con la dependencia son la tolerancia y la abstinencia. Tolerancia se define como la necesidad de cantidades gradualmente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado; abstinencia se define como los cambios fisiológicos y psicológicos experimentados ante la suspensión de la sustancia². Otro concepto importante es el de “*craving*”, el cual se ha conceptualizado como apetencia o querencia, aunque no cuenta con una traducción al castellano que sea globalmente aceptada en la comunidad médica. La apetencia por consumo (del término en inglés *craving*) se define como un deseo intenso de consumir manifestado por un ansia y una urgencia que pueden aparecer en cualquier momento, aunque es más probable que aparezca en aquellos ambientes en los que la persona ha conseguido o consumido la sustancia anteriormente³.

Epidemiología global.

Se estima que alrededor de 5.6 por ciento de la población mundial de edades entre 15 y 64 años, consumió alguna droga de abuso al menos una vez durante 2016. Aproximadamente 31 millones de personas que consumen drogas sufren de trastornos por uso de sustancias (TUS). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2015 alrededor de 450,000 personas murieron como resultado del uso de drogas, de esas muertes, 167,750 se asociaron directamente con trastornos por el consumo (principalmente sobredosis), El resto fueron indirectamente atribuibles al uso de la sustancia e incluyeron muertes relacionadas a infección por VIH y virus de la hepatitis C, adquiridos a través de prácticas de inyección inseguras⁴.

En relación con la cocaína el reporte nos indica que la fabricación mundial de cocaína en 2016 alcanzó el nivel más alto en la historia, con un estimado de 1,410 toneladas. En ese año se estimó una prevalencia global del consumo de cocaína de aproximadamente 0.4% de la población mundial de entre 15 a 64 años. El número de muertes relacionadas a cocaína se duplicó durante el periodo de 2013-2016 en EUA, aumentando de 5,000 a 10,000 muertes por año⁴.

Epidemiología en México.

De acuerdo con la Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco 2016-2017, en la población total, el consumo de cualquier droga alguna vez en la vida aumentó entre el 2011 y el 2016 de un 7.8% a 10.3% y el consumo de drogas ilegales alguna vez en la vida aumentó de un 7.2% a 9.9%. La prevalencia en la población total de consumo en el último año aumentó también entre 2011 y 2016, con un incremento en el consumo de cualquier droga de 1.8% a 2.9%, de drogas ilegales de 1.5% a 2.7% y consumo de marihuana un incremento de 1.2% a 2.1%. Respecto a la dependencia a sustancias en el último año se reportó una prevalencia de 0.6% en la población total, habiendo diferencias de acuerdo con el sexo (1.1% en hombres y 0.2% en mujeres), de los cuales el grupo etario con mayor prevalencia es el de 18 a 34 años (2% hombres y 0.3% mujeres)⁵.

En cuanto al consumo de cocaína, en la población de 12 a 65 años el consumo alguna vez en la vida tuvo una prevalencia en 2016 de 3.5%, siendo en hombres de 6.2% y en mujeres de 1.1%. La prevalencia de consumo de cocaína en el último año en la población de 12 a 65 años en 2016 fue de 0.8% para la población total, en hombres de 1.4% y en mujeres de 0.2%. La población de 18 a 34 años fue la que tuvo un mayor incremento en el consumo de sustancias respecto al 2011, con un aumento en la prevalencia de consumo de cocaína en el último año de 0.8% a 1.5% en la población total, siendo para hombres un incremento de 1.6% a 2.6% y en mujeres de <0.1% a 0.4%. En todos los casos la cocaína es la segunda droga ilícita con mayor prevalencia de consumo, después de la marihuana⁵.

Características clínicas de la dependencia a sustancias.

En general el trastorno por consumo de sustancias se basa en un patrón patológico de comportamientos relacionados con el consumo, caracterizado por un control deficitario sobre el consumo de la sustancia, por el que la persona consume grandes cantidades de la sustancia, con dificultad para disminuir o suspender el consumo que conlleva a múltiples intentos fallidos para ello. Además, con un deseo intenso por el consumo acompañado de ansiedad (*craving*) tras haber suspendido su uso durante algún periodo y con frecuencia con la presencia de síntomas de abstinencia⁶.

Existe también una afectación en el funcionamiento de la persona en las esferas personal, familiar, social y laboral, debido a que invierte una gran parte de su tiempo en actividades relacionadas a la sustancia (desde obtenerla, consumir y recuperarse de los efectos). La persona además persiste con el consumo a pesar de encontrarse en situaciones de riesgo (como conducir o nadar) o de existir afectación en su estado de salud o de las consecuencias sociales o legales que haya conllevado el consumo. Por último, la persona presenta el fenómeno de tolerancia, en el que se requiere un aumento gradual y significativo de la dosis de la sustancia para conseguir el efecto deseado. Los criterios de diagnóstico actuales del DSM-5 se basan en la presencia de estas características⁷.

Características clínicas de la dependencia a cocaína.

La dependencia a cocaína presenta las mismas características descritas, si bien con particularidades del grupo de las drogas estimulantes al que pertenece. La cocaína puede consumirse en diferentes preparaciones, desde hojas de la planta *Erythroxylum coca*, en forma de pasta, clorhidrato de cocaína (cocaína en polvo) y alcaloides de cocaína como base libre y crack⁷.

Durante la intoxicación aguda se pueden presentar taquicardia, midriasis, aumento de la tensión arterial, diaforesis, náuseas o vómitos, cefalea, agitación o retraso psicomotor, otros síntomas motores como distonías o discinesia. Afectación de las funciones mentales superiores, con hiperprosexia, taquipsiquia, estado eufórico o irritable, llegando a la confusión o coma. Puede presentarse también habla incoherente, conducta agresiva, ideación paranoide, alucinaciones auditivas y táctiles que el sujeto por lo general reconoce como efecto de la sustancia. Existen también afectaciones del estado de ánimo como depresión, anhedonia y labilidad emocional, además de ansiedad e ideación suicida. Los trastornos mentales asociados al consumo habitualmente se resuelven en horas o días tras la suspensión del consumo, aunque pueden persistir hasta un mes. De forma frecuente se desarrollan también respuestas condicionadas a estímulos relacionados con la droga, como deseo intenso por consumir tras ver cualquier imagen relacionada con la droga, dichas respuestas pueden contribuir a la recaída y son difíciles de extinguir tras la desintoxicación⁷.

Apetencia por consumo y psicopatología.

Definir de forma uniforme la apetencia no es algo sencillo debido a la dificultad que implica la caracterización de las experiencias subjetivas. En clínica e investigación se han utilizado diferentes definiciones para la apetencia por consumo, ha sido descrito por algunos como "deseo e impulso", mientras que otros han sugerido que la definición de apetencia sea solo el "deseo" de experimentar los efectos de una droga.

Además, en la práctica clínica, es un síntoma difícil de evaluar porque los pacientes pueden negar haberlo experimentado, pueden ser incapaces de reconocerlo, o simplemente porque no recuerden haber experimentado apetencia antes de la recaída. Todo ello dificulta la operacionalización y medición de la apetencia por consumo.

Es importante mencionar que la apetencia no se presenta de forma aislada, sino como parte de un conjunto de experiencias en el individuo ante la suspensión sostenida de la droga, donde intervienen síntomas de abstinencia propios de cada sustancia y alteraciones cognitivas y emocionales. Se ha propuesto modelos para explicar estos cambios en los sujetos con adicción a sustancias, Koob y Moal propusieron un modelo de neuro adaptación alostática de la adicción, que destaca la desregulación crónica de los circuitos de recompensa, sostiene que el consumo continuado de alcohol u otras drogas reduce el valor de recompensa de la sustancia, acompañado de una perturbación en la capacidad autorreguladora del individuo y su capacidad para modular los sentimientos disfóricos en ausencia de la sustancia. La combinación del componente cognitivo de la apetencia, el efecto negativo inducido por la abstinencia y un sistema de recompensa desregulado durante la abstinencia conduce a una vulnerabilidad mucho mayor a la recaída⁹.

Mas tarde Baker y cols, propusieron un modelo de motivación afectiva, donde evitar el efecto negativo durante la abstinencia es el motivo principal de la recaída al uso de drogas, y donde existe una respuesta de aprendizaje de que las sustancias mejoran los estados afectivos desagradables inherentes a los síndromes de abstinencia¹⁰. Posteriormente McCarthy et al., ampliaron el modelo afectivo para considerar la importancia de las influencias contextuales (estímulos relacionados con la droga), la conciencia y el control cognitivo en la interacción entre el aprendizaje de refuerzo negativo, la apetencia y la motivación por el consumo. Sostienen que las reacciones a la angustia y al afecto negativo son la base principal para el uso continuado de las drogas y concluyen que los enfoques de tratamiento deberían intentar cambiar las asociaciones aprendidas entre el estado afectivo y el consumo, así como mejorar las estrategias de afrontamiento¹¹.

Comorbilidad psiquiátrica en dependencia a sustancias.

La comorbilidad entre la dependencia a sustancias y otros trastornos psiquiátricos ha sido bien descrita, para ello en 1987 se acuñó el término de diagnóstico dual o patología dual, el cual representa una entidad compleja por la relación entre uno o más trastornos psiquiátricos y el entorno sociocultural con el abuso de sustancias¹².

Se estima que hasta un 30% de los pacientes con algún diagnóstico psiquiátrico presenta dependencia a sustancias en algún momento de su vida, a la inversa, hasta un 50% de pacientes con dependencia a sustancias presenta algún trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida. El porcentaje de comorbilidad con dependencia aumenta hasta un 90% en los pacientes con algún trastorno de personalidad¹³.

No existe, sin embargo, un marco nosológico o unos criterios descriptivos o de clasificación para definir el diagnóstico dual. En un intento de clasificarlo, First y Gladis en 1993 identificaron 3 clases de pacientes: 1. Pacientes con trastornos psiquiátricos primarios y dependencia secundaria. 2. Pacientes con dependencia primaria y trastornos psiquiátricos secundarios. 3. Pacientes con trastornos psiquiátricos y dependencia independientes¹². Posteriormente Solomon agrega que en los pacientes tipo 1, el diagnóstico de trastorno psiquiátrico primario debe usarse sólo después del transcurso de un tiempo adecuado desde la interrupción de la ingesta de la sustancia, para que los efectos del síndrome de abstinencia no se confundan con síntomas psicopatológicos primarios¹⁴.

Se han desarrollado diversas teorías para explicar la fuerte prevalencia del trastorno por uso de sustancias en pacientes con trastornos psiquiátricos, es importante recalcar que no son necesariamente excluyentes y pueden actuar de manera sinérgica, las más aceptadas son las siguientes¹⁵:

- La teoría más citada es la Hipótesis de la automedicación, según la cual, los pacientes con algún trastorno mental serían más propensos a las experiencias estresantes/disfóricas, que a su vez los hacen más propensos a la ingesta de sustancias psicoactivas para aliviar su condición. La sustancia se usaría para "aminorar" sentimientos de ansiedad/angustia o para compensar sentimientos de vacío y apatía. Por esta razón, la droga no sería elegida aleatoriamente, sino seleccionada por sus "propiedades farmacodinámicas". Sin embargo, recientemente esta hipótesis ha sido cuestionada por falta de evidencia científica sólida en la literatura.
- Otra teoría es la de Factores de Riesgo Múltiples, la cual sugiere que, en pacientes con trastornos mentales, el uso de la droga y el desarrollo de un trastorno por uso de sustancias, serían también favorecidos por otros factores de riesgo, por ejemplo,

aislamiento social, pobreza, falta de servicios diarios de rehabilitación y una historia de eventos traumáticos.

- Finalmente, la teoría de la súper sensibilidad postula que existe una vulnerabilidad psicobiológica en individuos que desarrollan un diagnóstico dual, dicha vulnerabilidad viene determinada por una combinación de factores genéticos y factores ambientales en etapas claves del desarrollo (por ejemplo, perinatal), y que podrían interactuar con los factores estresantes del ambiente, para acelerar, precipitar o desenmascarar un trastorno psiquiátrico y un trastorno por uso de sustancias.

Los diagnósticos psiquiátricos que se presentan en comorbilidad con la dependencia a sustancias han sido revisados en diversos estudios, entre los más grandes está el realizado por el consorcio internacional de epidemiología psiquiátrica, donde se analizaron cerca de 30,000 sujetos de 7 países (EUA, Canadá, México, Brasil, Alemania, Holanda y Turquía). Los resultados mostraron que alrededor del 35% de los pacientes con dependencia a sustancias también recibieron un diagnóstico de trastorno afectivo, el 45% de trastorno de ansiedad y aproximadamente el 50% de algún trastorno de personalidad¹⁶.

En otro estudio se observó que en la población con trastorno por consumo de alcohol, el 50.3% de los sujetos tuvieron trastornos psiquiátricos concomitantes a lo largo de la vida. Los trastornos de personalidad fueron los más comunes (24%), seguidos de trastornos del estado de ánimo (16,8%), psicóticos (8,3%) y ansiedad (6,6%). Además, se analizó el orden temporal en el que se produjeron los trastornos, los resultados mostraron que el riesgo de desarrollar dependencia a alguna sustancia en pacientes con un diagnóstico psiquiátrico previo fue menor en comparación con el riesgo de desarrollar un trastorno psiquiátrico en pacientes con una dependencia¹⁷. En relación con la gravedad, en un estudio estadounidense con 868 participantes, se encontró que los pacientes con mayor gravedad de uso de drogas ilícitas tenían altos niveles de indigencia (50%), comorbilidad psiquiátrica (69%), arrestos por delitos graves (24%) y uso frecuente de departamentos de emergencia y servicios para pacientes hospitalizados¹⁸.

Los datos en México en relación con la comorbilidad de los trastornos psiquiátricos con adicción a sustancias son escasos. Según la encuesta Nacional de Adicciones de 2008, el 15 y 18% de la población adulta tiene un trastorno dual, siendo la comorbilidad entre depresión y el abuso de sustancias lo más frecuente, con una mayor proporción en hombres¹⁹. En un estudio en pacientes hombres de centros residenciales de ayuda mutua, se estimó que el 75% cumplía con comorbilidad psiquiátrica a lo largo de la vida, siendo los más prevalentes, trastorno por déficit de atención (56.9%), trastornos de ansiedad (43.4%), trastornos depresivos (23.9%), juego patológico (12.1%) y trastornos de la conducta alimentaria (6%). En el 83% de los casos, los trastornos psiquiátricos antecedieron al TUS²⁰. Otro estudio en mujeres reportó que la prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en usuarias de drogas fue de 69%, los trastornos psiquiátricos más prevalentes fueron los afectivos (34.9%), psicóticos (32.6%), y de ansiedad (20.9%). Las participantes reportaron que las sustancias de mayor consumo fueron el alcohol (86%), seguido de marihuana (62.8%), cocaína (51.2%) y anfetaminas (37.2%)²¹.

Comorbilidad psiquiátrica en dependencia a cocaína.

La comorbilidad de trastornos psiquiátricos con dependencia a cocaína se ha evaluado en diversos estudios. En un estudio en España con 214 pacientes ambulatorios y 227 en internamiento se encontró una prevalencia de trastornos psiquiátricos en el 61% de la muestra total, con una prevalencia en ambulatorios y en internamiento de 57% y 66% respectivamente. La prevalencia de trastornos afectivos fue del 30%, siendo el de mayor prevalencia el trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias con un 21.8%, y después el trastorno depresivo mayor que correspondió a el 10%. Le siguió en prevalencia los trastornos de ansiedad con un 22%, siendo los principales trastornos encontrados el trastorno por estrés postraumático (9.8%), trastorno de ansiedad inducido por la sustancia (6.3%), fobia social (3.9%) y ansiedad generalizada (2.3%). Los trastornos psicóticos representaron un 16.3%, siendo el trastorno psicótico inducido por sustancias el de mayor prevalencia con un 11.6%, seguido de esquizofrenia con 2.3%²². En otro estudio con 197 pacientes ambulatorios en Madrid se encontró una prevalencia de trastornos psiquiátricos de 64%, siendo los más comunes el trastorno por déficit de atención e hiperactividad con 34.5% y trastorno depresivo mayor con 13.7%²³.

En otro estudio longitudinal se comparó la presencia de trastorno depresivo mayor primario vs secundario a el uso de sustancias en sujetos con dependencia a cannabis, cocaína y opioides. Se encontró que los adictos a cocaína tuvieron la mayor incidencia de trastorno depresivo secundario a sustancias, con un 48.4%, tuvieron también una alta incidencia de trastorno depresivo primario con 24.4%²⁴. En otro estudio, donde se compararon a pacientes con consumo de inhalables y cocaína en crack, se encontró una prevalencia de 86% de un trastorno de ansiedad en adictos a crack y de un 96% en adictos a inhalables, aunque se presentó una mayor intensidad en los síntomas de ansiedad medida por la escala de Hamilton de ansiedad²⁵.

Generalidades de neuroimagen funcional en estado de reposo.

La Resonancia magnética funcional (RMF) en estado de reposo permite una evaluación relativamente rápida, no invasiva y fácilmente replicable de la actividad cerebral. Pudiendo ser de bastante utilidad tanto para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos en trastornos del sistema nervioso central como en la evaluación de nuevas modalidades terapéuticas.

Resonancia magnética funcional en estado de reposo.

La RMF consiste en la medición, de manera indirecta, de la actividad cerebral, por medio de señales dependientes del nivel de oxigenación de la sangre (Blood-oxygen level dependent, BOLD), utilizando las diferencias en la concentración de desoxihemoglobina, que produce un decremento en la señal de la imagen y funciona como un medio de contraste endógeno. El mecanismo por el que se obtiene la diferencia de señal se basa en la capacidad del sistema nervioso central de aumentar el flujo sanguíneo local tras la liberación de productos de la glucólisis y otras señales químicas que suceden al aumentar la actividad neuronal, que conlleva a un aumento en el suministro de oxígeno, que rápidamente excede la cantidad demandada de oxígeno, dando como resultado un aumento en la concentración local de hemoglobina oxigenada en comparación con el resto del tejido cerebral, ocasionando un aparente aumento de señal en el tejido activado²⁶.

Durante un estudio de RMF en estado de reposo, se les pide a los participantes que se relajen y no piensen en nada en particular, generalmente entre 5 a 12 minutos. Se puede realizar con los ojos abiertos o con los ojos cerrados, pero la mayoría de los estudios usan los ojos abiertos. Se ha demostrado que los datos adquiridos en reposo se correlacionan con el desempeño del comportamiento posterior en una tarea y la activación de regiones cerebrales asociadas al desempeño de la tarea²⁷.

Conectividad.

Los análisis de conectividad se basan en las fluctuaciones de la señal BOLD, para la identificación de grados de sincronía entre distintas regiones. Existen en general 3 tipos de análisis de conectividad en estado de reposo²⁸:

- Análisis basado en semilla (seed based analysis), evalúan la relación entre una región de interés seleccionada *a priori* (semilla) con el resto del cerebro, la semilla está definida anatómicamente, en base a una hipótesis y puede corresponder a diferentes medidas (definidas en imagen por voxeles).
- Análisis de componentes independientes (ACI), se basa en la descomposición de la señal global en componentes independientes y ortogonales, para segmentar el cerebro en áreas o componentes y organizarlos en base a similitudes funcionales. Tanto para el análisis basado en semilla como para ACI, una sincronía entre 2 áreas recibe una valencia positiva (también llamada correlación), y una mayor asincronía una valencia negativa (anti-correlación).
- Análisis por teoría de grafos, busca caracterizar la topología de las redes neuronales e identificar como la densidad en la conectividad varía entre una región y otra en el cerebro.

Hallazgos de neuroimagen funcional en relación con adicciones.

Mucha evidencia sugiere que el sistema mesocorticolímbico está involucrado críticamente en el desarrollo de los trastornos adictivos. Este sistema está conformado por las vías meso límbicas y meso corticales, ambas se originan principalmente en el área ventral tegmental (ATV); la vía meso límbica se proyecta hacia el núcleo accumbens, y forma parte de circuitos complejos que involucran la amígdala, el hipocampo y el núcleo del lecho de la estría terminal. La vía meso cortical se proyecta principalmente hacia la corteza prefrontal.

El circuito dopaminérgico mesocorticolímbico contribuye al aspecto gratificante de un estímulo, muchas drogas de abuso también actúan en este circuito, ya sea directamente como la cocaína, o indirectamente como en la nicotina, la heroína y el alcohol, al inducir un aumento en la transmisión de dopamina (DA).

Una hipótesis prominente que surgió de los hallazgos que relacionan los trastornos adictivos con el circuito mesocorticolímbico, es que este puede estar sensibilizado por el uso de sustancias y esta sensibilización conducir al individuo a una necesidad hacia querer consumir más²⁹.

Cambios en la conectividad en adicciones.

Las alteraciones que se han visto asociadas a la adicción a sustancias son una menor conectividad entre el núcleo caudado derecho y la corteza prefrontal dorso lateral (CPF DL) derecha³⁰, una menor conectividad entre la CPF DL con núcleo accumbens y con la corteza dorsal del cíngulo anterior³¹, y menor conectividad entre la CPF DL con el estriado ventral³². En individuos con adicción a opioides, se encontró una conectividad reducida entre el núcleo accumbens y la ínsula anterior derecha con la corteza prefrontal ventromedial, donde una menor conectividad se asoció con una mayor duración de la dependencia³³. En sujetos con adicción a cocaína se ha mostrado una sincronía reducida entre la amígdala y el hipocampo con la corteza prefrontal medial. Además de una reducción en la conectividad entre el área tegmental ventral con el tálamo y el estriado ventral se encontró también asociación entre un consumo más prolongado con mayores reducciones en la conectividad ventral³⁴. Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados conflictivos, como una mayor conectividad en regiones estriatales como el caudado y putamen con la corteza del cíngulo y la ínsula en sujetos adictos a heroína³⁵, o una mayor conectividad entre el estriado ventral con estructuras estriatolímbicas circundantes. Dichos hallazgos sugieren una disfunción en la conectividad entre el estriado y estructuras relacionadas con el procesamiento de las recompensas, aunque se requieren más estudios para profundizar en los mecanismos implicados.

Cambios en la conectividad asociados con la apetencia.

Las bases neurobiológicas de la apetencia por consumo se han estudiado por medio de resonancia magnética funcional con paradigmas de estímulo-respuesta. Estos paradigmas involucran exposición a estímulos relacionados con la sustancia o durante la adquisición de las imágenes.

Una característica común de la mayoría de las sustancias de abuso es su capacidad para aumentar la concentración extracelular de dopamina en el cuerpo estriado ventral, amígdala, hipotálamo y corteza orbito frontal, áreas inervadas por proyecciones dopaminérgicas del área tegmental ventral³⁶. Este circuito responde originalmente a las recompensas naturales, como la comida o el sexo, pero las drogas de abuso también pueden activarlo, establecer memorias relacionadas con la recompensa y promover las acciones que conducen a la obtención de la misma. Además, se ha demostrado que la mayoría de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo muestran una activación fásica después de un estímulo condicionado a recompensa y su actividad se deprime brevemente por estímulos que predicen la ausencia explícita de la recompensa. Lo cual concuerda con las teorías de condicionamiento en la adicción³⁷.

Estas señales del estímulo relacionado con la droga son procesadas por la red de saliencia³⁸, que juega un papel crítico en la evaluación de la relevancia de los estímulos internos y externos, y está compuesta principalmente por la ínsula y la corteza dorsal del cíngulo anterior (dACC por *dorsal anterior cingulate cortex*). Se ha demostrado que la dACC se activa por estímulos relacionados con la recompensa y con estímulos que provocan dolor o afecto negativo. La ínsula integra información de varias modalidades sensoriales, y es importante para integrar la información de estímulos externos y estímulos emocionales³⁸.

Se ha visto también una mayor activación ante estas señales de la red de atención dorsal, que incluye áreas de la corteza frontal dorsolateral y el lóbulo parietal superior, la hiperactivación antes mencionada durante la exposición de la señal podría ser el resultado de un mayor esfuerzo para regular el sesgo atencional por la activación de las áreas estriado-límbicas y de la red de saliencia³⁹.

Otra red implicada es la red de activación por defecto (*Default Mode Network*, DMN), que es activada cuando el individuo está enfocado en sus procesos del estado mental, como el procesamiento autorreferencial, interocepción, recuperación de memoria autobiográfica, o al imaginar el futuro; encontrándose desactivada durante la realización de tareas cognitivas. Está conformada por la corteza del cíngulo posterior, la precuña, la corteza prefrontal medial y la parietal inferior. Esta red se ha visto activada en relación con la apetencia y la abstinencia a sustancias, y suprimida ante el consumo. Se ha visto un mayor acoplamiento entre la DMN con la red de saliencia en relación con la apetencia por consumir, lo que puede resultar en dificultad para suprimir los pensamientos autorreferenciales asociados con la apetencia por consumir. Esto puede también incrementar la tasa de errores durante tareas cognitivas e interferir con actividades dirigidas a metas⁴⁰.

También existe alteración en las redes de memoria, durante el periodo inicial de consumo, la amígdala y el hipocampo juegan un papel importante en la formación de memoria sobre las señales reforzadoras de la droga. También están implicados el estriado dorsal y el cerebelo, se ha asumido que el cuerpo estriado dorsal y el cerebelo median el aprendizaje procedimental y la formación de hábitos en la adicción. La confrontación constante con las señales relacionadas con la sustancia y el consumo regular de la misma facilitan la formación de hábitos y conductas automatizadas en relación con su búsqueda y consumo, aumentando la posibilidad de consumo³⁸. También se ha visto una disminución en la actividad de la red de control ejecutivo en la adicción a sustancias, esta red está involucrada en el control de actividad dirigida a metas y control cognitivo e incluye las cortezas prefrontal lateral y parietal. Esta menor actividad se traduce en la dificultad para ejecutar el control cognitivo sobre las señales subjetivas de la apetencia, lo que puede llevar al consumo de drogas³⁸.

Se ha reportado un aumento en la conectividad entre el estriado y la corteza orbito frontal en dependientes a nicotina tras 2.5 hrs del último consumo y asociado a un aumento en la apetencia por consumir⁴¹. Además, se ha visto un aumento en la conectividad entre la red de control ejecutivo con el circuito de recompensa y con la red neuronal por defecto. Otras estructuras implicadas han sido la corteza orbito frontal y la corteza prefrontal medial, con una menor conectividad con el tálamo, la ínsula y el tallo cerebral⁴², así como la CPFDL y el giro parahipocampal⁴³. Sin embargo, puede existir variabilidad importante debido a las diferencias en la medición la apetencia por consumir y el tiempo de deprivación⁴⁴.

Cambios en la conectividad asociados con síntomas depresivos y ansiosos.

Se han realizado muy pocos estudios que evalúen estos síntomas y la conectividad en pacientes con adicción. Se ha encontrado una conectividad reducida entre la red de control ejecutivo y la red de saliencia⁴⁵ y una conectividad reducida entre el circuito de recompensa y las áreas límbicas, entre la red de saliencia y el circuito de recompensa, y entre la red de saliencia y la red neuronal por defecto se asociaron alteración en la regulación emocional (alexitimia)⁴⁶ y con niveles más altos de depresión y ansiedad⁴⁵. Sin embargo, es necesario realizar más estudios antes de dar alguna conclusión sobre los correlatos funcionales en la regulación emocional en pacientes con adicción a sustancias.

Tratamiento de dependencia a estimulantes.

El tratamiento de la dependencia a cocaína se engloba dentro del tratamiento a drogas estimulantes, el cual es complejo e implica tratamiento farmacológico e intervenciones psicosociales, si bien solo estas últimas han mostrado evidencia en los ensayos clínicos aleatorizados, en los casos severos o resistentes. El tratamiento se puede dividir en fases de la siguiente forma⁴⁷:

Trastorno por uso de estimulantes leve: Se sugiere un tratamiento de primera línea con terapia de apoyo individual o grupal y psicoeducación sobre la sustancia. Si el paciente experimenta una respuesta parcial o ninguna respuesta después de tres semanas, se sugiere una transición a terapia ambulatoria intensiva (TAI). Si no se logra la abstinencia sostenida después de un ensayo de TAI de 8 a 12 semanas, puede agregarse terapia para el manejo de contingencias, terapia cognitivo-conductual (TCC) o entrevista motivacional. Se ha encontrado que la TCC y el manejo de contingencias son eficaces para el trastorno por uso de estimulantes en ensayos clínicos⁴⁸.

Trastorno por uso de estimulantes de moderado a grave: Se sugiere un tratamiento de primera línea con TAI. Si no se presenta una abstinencia sostenida después de 8 a 12 semanas, puede agregarse terapia para el manejo de contingencias o reemplazar la TAI por una TCC o una entrevista motivacional. Sin embargo, las opciones de tratamiento pueden estar limitadas por la falta de disponibilidad de algunas de estas intervenciones en algunas áreas geográficas.

Trastorno por uso de estimulantes resistente al tratamiento: Para los pacientes que continúan consumiendo después de 8 a 12 semanas de tratamiento con la intervención psicosocial en modalidad más intensiva pueden ser remitidos a un clínico con experiencia en farmacoterapia para el trastorno por uso de estimulantes.

Tratamiento farmacológico en dependencia a cocaína.

Algunas evidencias sugieren que la combinación de medicamentos (desipramina, bupropión o citalopram) e intervenciones psicosociales (manejo de contingencias o terapia cognitivo-conductual) pueden ser más eficaces que cualquiera de las dos modalidades por separado^{49,50}.

Tratamiento con agonistas dopaminérgicos

La teoría detrás de la terapia agonista es disminuir los efectos de la abstinencia y la apetencia por consumir por medio del uso de un fármaco con menor potencial adictivo, sin embargo existe el riesgo de que el paciente se vuelva adicto al fármaco de reemplazo, como es el caso de la metadona para el tratamiento de la dependencia a heroína⁴⁷.

Ensayos con Dextroanfetamina: En un ensayo clínico con 73 pacientes con dependencia de heroína y cocaína refractaria al tratamiento se administró durante 12 semanas, dextroanfetamina de liberación prolongada (SR), 60 mg/día vs placebo. El tratamiento resultó en menos días de uso de cocaína en comparación con el placebo⁵¹. En otro estudio a 12 semanas con 128 pacientes con dependencia de cocaína comparó la dextroanfetamina con placebo. Los pacientes fueron asignados al azar a placebo, dosis bajas de dextroanfetamina (30 mg al día) o dosis altas de dextroanfetamina (60 mg al día). El consumo de cocaína fue menor en el grupo de anfetaminas de dosis alta, pero no en un grado estadísticamente significativo⁵².

Un tercer ensayo realizado por el mismo grupo en 120 pacientes con dependencia a cocaína combinada con dependencia a opioides, se observaron reducciones en el consumo de cocaína en pacientes tratados con 60 mg de dextroanfetamina en comparación con placebo o 30 mg de dextroanfetamina⁵³.

Metanfetamina: Un ensayo de ocho semanas en 82 pacientes con dependencia de cocaína comparó el tratamiento con metanfetamina de liberación sostenida, metanfetamina de liberación inmediata y placebo. Los pacientes en el grupo de metanfetamina de liberación sostenida presentaron menos pruebas de detección cocaína positivas durante el ensayo en comparación con los grupos de liberación inmediata y placebo (29% versus 66% y 60% respectivamente). Sólo el 32 por ciento de los pacientes completaron el ensayo⁵⁴.

Tratamiento con Modafinilo.

El modafinilo es un estimulante que se utiliza para el tratamiento de la narcolepsia y otros trastornos del sueño, aumenta la neurotransmisión dopaminérgica mediante el bloqueo del transportador de dopamina y mejora la neurotransmisión por glutamato. Se ha evaluado la capacidad de modafinilo para aumentar los periodos de remisión en pacientes adictos a cocaína y para reducir los síntomas de abstinencia de la cocaína. También puede ser eficaz en la dependencia a cocaína al mejorar el agotamiento del glutamato observado en los usuarios crónicos de cocaína⁵⁵. Se ha encontrado además que el modafinilo bloquea los efectos eufóricos de la cocaína⁵⁶.

Los ensayos con modafinilo han presentado resultados contradictorios, dos ensayos^{57,58} identificaron mayores índices de remisión y menor detección de cocaína en orina en comparación con placebo. En tanto que otros dos ensayos^{59,60}, no encontraron diferencia en comparación con placebo.

Tratamiento con Disulfiram.

El disulfiram es un medicamento con evidencia de eficacia en el trastorno por consumo de alcohol. Se postula que el disulfiram puede afectar el consumo de cocaína al disminuir las propiedades de refuerzo de la cocaína o al hacer que el consumo de cocaína sea aversivo, logrando esto al bloquear el metabolismo de la cocaína y el metabolismo de la dopamina alterando sus niveles sinápticos⁶¹.

En tres de los cuatro ensayos clínicos⁶²⁻⁶⁵, en los que se comparó disulfiram contra placebo, el grupo tratado con disulfiram redujo el consumo de cocaína. Un ensayo en 208 pacientes con dependencia de alcohol y cocaína encontró que la combinación de disulfiram (250 mg al día) y naltrexona (100 mg al día) condujo a una mayor remisión sostenida tanto de la cocaína como del alcohol en comparación con el placebo⁶⁶.

Tratamiento con Bupropion.

El bupropión actúa principalmente como un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, por lo que se propone que puede aliviar los síntomas de abstinencia de estimulantes facilitando la neurotransmisión de dopamina. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión mayor y la dependencia de la nicotina⁴⁷. En dos ensayos con bupropión^{67,68}, en uno de los cuales se combinó con bromocriptina y en otro con metadona por dependencia a opioides concurrente, no se encontraron diferencias significativas para la disminución en consumo de cocaína.

Fármacos agonistas de receptores GABA

En este grupo son dos los fármacos que se han probado en el trastorno por consumo de cocaína, la vigabatrina y el topiramato. Los medicamentos agonistas GABA podrían prevenir la recaída ya sea bloqueando la euforia inducida por la cocaína o reduciendo el deseo causado por la exposición a recordatorios condicionados del uso previo de cocaína. Los ensayos clínicos han encontrado resultados mixtos sobre la eficacia del topiramato en la prevención de recaídas^{69,70}, mientras que el ensayo más grande y riguroso de vigabatrina fue negativo⁷¹.

Tratamiento farmacológico con efecto en la apetencia por el consumo.

Existen diversas alternativas para el tratamiento de la dependencia a las distintas sustancias, de acuerdo con la farmacodinamia de cada una de ellas. En el caso de la dependencia al alcohol hay evidencia de efectividad para antagonistas de receptores de opioides, que actúan sobre el sistema de recompensa y disminuyen el deseo por el consumo. Entre ellos están la naltrexona que demuestra un efecto anti-craving a partir de 4 semanas de tratamiento y el cual ha tenido mayor eficacia al combinarse con terapia cognitivo conductual.

Otros fármacos que se han estudiado para la mejoría de la apetencia en la dependencia al alcohol son los antiepilépticos, entre los que tienen mayor evidencia están topiramato, lamotrigina y zonisamida, se ha mostrado también efectivo el acamprosato, un antagonista del receptor NMDA⁷².

Para la dependencia a tabaco también se utilizan diversos tratamientos que han mostrado efectividad, entre ellos las terapias de reemplazo de nicotina (parches, goma, spray, tabletas sublinguales), que logran periodos de remisión de más de un año⁷³. Un segundo grupo de tratamientos incluye el bupropión, nortriptilina, clonidina y vareniclina⁷⁴, de los cuales solo bupropión y vareniclina se usan de forma sistemática en la práctica clínica⁷⁵.

Para la dependencia a cocaína los tratamientos que han demostrado una disminución en la apetencia son el modafinilo^{56,57} y el antagonista del receptor NMDA amantadina, si bien este último solo mostró efectividad terapéutica en pacientes con síntomas de abstinencia graves⁷⁶. También los fármacos antiepilépticos, en particular la lamotrigina y el topiramato ayudan a disminuir la apetencia por su efecto en la inhibición de la liberación de glutamato⁷⁷.

Tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal.

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMTr) es una técnica neurofisiológica que por medio de estímulos electromagnéticos permite la inducción de corriente eléctrica en el cerebro. Barker y colaboradores en 1984 desarrollaron un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral, con lo cual activando vías corticoespinales lograron inducir movimientos en el área contralateral del cuerpo⁷⁸. Desde entonces se ha utilizado para el estudio de la excitabilidad cortical y en el mapeo de funciones cerebrales corticales, gracias a su capacidad de activar o interferir en funciones cerebrales ha permitido establecer relaciones causales entre actividad cerebral y comportamiento y no simplemente correlaciones, como se obtienen con otras técnicas neurofisiológicas o de neuroimagen. Además, cuando se aplica de forma repetitiva es capaz de modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación misma, lo que permite explorar aplicaciones terapéuticas⁷⁹.

La estimulación magnética transcraneal se comenzó a utilizar como una modalidad terapéutica en los trastornos mentales en la década de 1990, como tratamiento para la depresión. La técnica consistía en aplicar impulsos individuales en el vertex, con lo cual se obtenía una respuesta terapéutica mínima.

Poco después, ante el hallazgo de que existía una disminución en la actividad en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDLI), se modificó la técnica aplicando en dicha área pulsos repetitivos de alta frecuencia, con periodos de tratamiento de aproximadamente 6 semanas de duración, esta técnica continúa vigente en la actualidad para el trastorno depresivo resistente⁸⁰, y se ha estudiado recientemente en diversos trastornos mentales como trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y trastorno por déficit de atención e hiperactividad⁸¹.

Estimulación magnética transcraneal en trastorno depresivo mayor

Los estudios iniciales de EMTr para la depresión mayor incluyeron reportes de caso, series de casos y ensayos clínicos abiertos con muestra pequeña que dieron resultados prometedores. Actualmente se cuenta con mucha evidencia de ensayos clínicos controlados que han estudiado la EMTr en depresión⁸². En un metaanálisis reciente, se evaluaron 23 ensayos clínicos que comparaban EMTr real contra EMTr placebo (sham) y 6 ensayos comparando EMTr con Terapia Electroconvulsiva. En todos ellos se aplicó el tratamiento sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, con una frecuencia a 5 Hz, el umbral motor se encontraba entre el 80% y 120%, y los pulsos por sesión entre 800 a 3,000. Los ensayos de EMTr versus placebo mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los puntajes de depresión con EMTr (diferencia de medias ponderada de 2,31; IC del 95%: 1,19 a 3,43; $p < 0,001$). Hubo una diferencia absoluta del 10% entre EMTr y placebo en las tasas de remisión o respuesta, esto se traduce en un número necesario a tratar de 10. El riesgo relativo para la remisión y para la respuesta fueron de 2.20 (IC 95%: 1.44–3.38, $P = 0.001$) y 1.72 (IC 95%: 1.13–2.62, $P = .01$) respectivamente, favoreciendo a la EMTr⁸³.

Estimulación magnética transcraneal en trastornos de ansiedad

La información disponible para EMTr en trastornos de ansiedad es limitada todavía. Hay ensayos clínicos abiertos y series de casos que apuntan a la efectividad de la EMTr para los síntomas de ansiedad, pero principalmente en el contexto del tratamiento en la depresión mayor con síntomas de ansiedad comórbidos.

En estos estudios se utilizaron varias ubicaciones de tratamiento (CPF DL derecha, izquierda y un uso secuencial de la CPF DL derecha y luego izquierda), así como parámetros de alta y baja frecuencia de estimulación⁸⁴.

En un estudio con 10 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada sin otra comorbilidad psiquiátrica, se aplicaron sesiones a 1 Hz sobre la corteza prefrontal derecha, a 90% del umbral motor y con 900 pulsos al día, en los resultados encontraron mejoría importante de los síntomas de ansiedad y remisión en 6 pacientes⁸⁵. En otro estudio con 25 pacientes distribuidos en un grupo de EMTr real y un grupo placebo, donde se estimuló la corteza prefrontal dorsolateral derecha y se utilizaron los mismos parámetros del estudio previamente mencionado, se encontró una disminución significativa en el grupo real en comparación con el placebo⁸⁶. En otro ensayo clínico controlado y aleatorizado con 35 pacientes se aplicó EMTr a 20 Hz sobre la CPF DL derecha, con un total de 25 sesiones. Encontraron disminución significativa en los síntomas de ansiedad en el grupo de EMTr real en comparación con el placebo⁸⁷. Estos 3 ensayos clínicos sugieren eficacia del tratamiento; sin embargo, es necesario realizar más estudios aleatorizados y con una muestra más grande.

Estimulación Magnética Transcraneal en Adicciones.

Durante los últimos 15 años se ha estudiado la EMTr en la adicción a diversas sustancias, siendo las más investigadas la adicción al tabaco y a alcohol⁸⁸.

EMTr en adicción al tabaco

Se han realizado hasta la actualidad 11 ensayos clínicos, de los cuales solo uno no encontró resultados significativos (Li, et al.⁹⁹), el resto identificaron mejoría ya sea en la reducción de la apetencia a nicotina y/o en la disminución de consumo de cigarrillos. Solamente en el estudio de Prikryl et al⁹⁵, se realizó medición de comorbilidad psiquiátrica. A continuación, se resumen los estudios:

- Eichhammer, et al. 2003, 14 sujetos, 1 sesión, controlado con 1 sesión de placebo. 20 Hz, sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPDLI). Resultados: Ningún efecto sobre la apetencia, reducción significativa en el tabaquismo⁸⁹.
- Amiaz, et al. 2009, 48 sujetos con consumo de más de 20 cigarrillos al día y motivados para dejar de fumar. Recibieron 10 sesiones de EMTr vs Placebo. Resultados: Reducción del consumo de cigarrillos y dependencia a la nicotina⁹⁰.
- Rose, et al. 2011, 15 sujetos, se realizó medición de apetencia ante estímulos neutrales vs de tabaco, se aplicó EMTr a 1 Hz o 10 Hz sobre corteza subgenual (CSG) o a 1 Hz sobre corteza motora (que definieron como el grupo control). Resultados: El EMTr específico para CSG disminuyó significativamente la apetencia tras las señales neutras, por el contrario, la estimulación de 10 Hz con estímulos de tabaco aumentó la apetencia significativamente⁹¹.
- Wing, et al. 2012, 15 sujetos, se aplicaron 20 sesiones de EMTr vs 20 sesiones placebo en CPFDL bilateral. Resultados: El grupo activo tuvo disminución significativa en la apetencia⁹².
- Li, et al. 2013, 16 sujetos que no buscaban tratamiento se asignaron al azar para EMTr a 10 Hz o EMTr placebo, sobre CPFDLI, con exposición a imágenes neutras y de tabaco. Resultados: La EMTr real disminuyó significativamente la apetencia⁹³.
- Dieler et al. 2014, 74 sujetos en 2 grupos, EMTr theta burst vs placebo. Resultados: Reducción de consumo a los 3 meses de EMTr real, no diferencia a los 6 y 12 meses, no diferencia en la apetencia⁹⁴.
- Prikryl, et al. 2014, 35 sujetos en 2 grupos, con diagnóstico de esquizofrenia, recibieron EMTr a 10 Hz en 21 sesiones vs placebo, sobre CPFDLI. Resultados: Disminución significativa en el consumo de tabaco en el grupo de EMTr real, no se encontró correlación significativa entre la cantidad de cigarrillos tras el tratamiento y los síntomas negativos o depresivos relacionados con la esquizofrenia⁹⁵.
- Dinur-Klein, et al. 2014, 115 sujetos con consumo de más de 20 cigarrillos/día y refractarios a tratamiento. Recibieron 13 sesiones de EMT profunda sobre CPFDL e ínsula bilateral a 1 Hz y 10 Hz. Resultados: El tratamiento a 10 Hz redujo significativamente el consumo de cigarrillos. No diferencias en la apetencia⁹⁶.
- Pripfl, et al. 2014, 14 sujetos que recibieron una sesión EMTr a 10 Hz sobre CPFDLI vs Placebo. Resultados: EMTr real disminuyó significativamente la apetencia y la proporción de ondas lentas en electroencefalograma. Los autores concluyeron que los cambios en la actividad delta apoyan la idea de que los efectos inducidos por la estimulación están mediados por el sistema de recompensa cerebral dopaminérgico⁹⁷.

- Trojak, et al. 2015, 37 sujetos refractarios a tratamiento para dejar de fumar se aleatorizaron en 2 grupos, EMTr real a 1 Hz vs Placebo, sobre la CPFDL. Resultados Mayor disminución en el consumo y en la apetencia en grupo de EMTr real, sin embargo, no se mantuvo el efecto a las 12 semanas⁹⁸.
- Li, et al. 2017, 10 sujetos, Se utilizó un diseño de cruzado contrabalanceado aleatorio, de 1 sesión de EMTr y una sesión Placebo separadas por al menos 1 semana. Con aplicación sobre la CPDLI a 10 Hz. Resultados: por Resonancia magnética funcional en estado de reposo (RMFer) se vio que una sesión única de EMTr inhibe la actividad cerebral en la ínsula derecha y el tálamo, no hubo diferencias en la apetencia⁹⁹.

EMTr en adicción al alcohol.

Se han realizado hasta la actualidad 9 ensayos clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento, de los cuales 6 estudios mostraron eficacia en la disminución del consumo o en la apetencia por consumir. Por otro lado 3 de los estudios no mostraron un efecto significativo¹⁰¹⁻¹⁰³, es relevante recalcar que en estos 3 estudios se aplicó una única sesión de EMTr en comparación con los demás que aplicaron 10 o 15 sesiones. En 2 estudios se analizó el efecto en comorbilidad con síntomas depresivos, mostrando eficacia en uno¹⁰⁵ y sin diferencias significativas en el otro¹⁰¹, posiblemente asociado también al número de sesiones. A continuación, se resumen los estudios:

- Mishra, et al. 2010, 45 sujetos, 30 recibieron EMTr sobre la CPFDL a 10 Hz y 15 recibieron EMTr placebo, por un total de 10 sesiones. Resultados: Disminución significativa de la apetencia en EMTr real¹⁰⁰.
- Hoppner, et al. 2011, 19 sujetos recibieron una sesión de EMTr a 20 Hz o a una sesión placebo, sobre la CPFDLI, se midió la apetencia y síntomas depresivos. Resultados: No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos¹⁰¹.
- Herremans, et al. 2012, 36 sujetos, Sesión única EMTr real a 20 Hz vs placebo, sobre la CPFDL. Resultados: No hubo diferencias significativas en la apetencia¹⁰².
- Herremans, et al. 2013, 29 sujetos, Sesión única EMTr real a 20 Hz vs placebo, sobre la CPFDL. Se evaluaron la apetencia y los errores de comisión en prueba Go/NoGo Resultados: No hubo diferencias significativas en la apetencia, en la prueba de funcionamiento ejecutivo solo hubo diferencias entre grupos para la variabilidad del tiempo de reacción intraindividual, concluyendo los autores que la estimulación reduce la propensión de los pacientes a lapsus atencionales¹⁰³.

- Ceccanti, et al. 2015, 18 sujetos, se aplicaron 10 sesiones de EMTr profunda a 20 Hz vs 10 sesiones Placebo, aplicado sobre la corteza prefrontal medial (CPFM). Resultados: Hubo disminución significativa en la apetencia en el grupo de EMTr real, así como en niveles de cortisol y prolactina¹⁰⁴.
- Girardi, et al. 2015, 20 sujetos con comorbilidad con trastorno distímico previo al abuso de sustancias. Se aplicaron 10 sesiones de EMTr profundo más tratamiento farmacológico estándar en comparación con tratamiento farmacológico solo. La EMTr fue en a 18 Hz, sobre la CPFDL bilateral. Resultados: Disminución significativa en grupo de la apetencia y síntomas depresivos en el grupo con EMTr¹⁰⁵.
- Herremans, et al. 2015, 26 sujetos, recibieron todos 15 sesiones de EMTr real distribuidas en 4 días, aplicadas a 20 Hz sobre la CPFDL. Se realizó RMFer con exposición a estímulos relacionados a alcohol. Resultados: Hubo disminución importante en la apetencia tras las 15 sesiones. No hubo diferencias en circuitos relacionados a la apetencia, pero si hubo mayor activación ante el estímulo en áreas del sistema de recompensa y la red neuronal por defecto¹⁰⁶.
- Mishra, et al. 2015, 20 sujetos, se comparó la eficacia para la apetencia de la EMTr sobre la CPFDL vs la CPFDL, con 10 sesiones a 10 Hz. Resultados: Hubo disminución significativa de la apetencia en ambos grupos, sin diferencia de acuerdo con la localización del tratamiento¹⁰⁷.
- Addolorato, et al. 2017, 11 sujetos, se evaluó el efecto de una sesión de EMTr profunda vs Placebo, sobre la disponibilidad en receptores de dopamina medida con Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT por sus siglas en ingles). La EMTr se aplicó a 10 Hz sobre la CPFDL bilateral. Resultados: Disminución significativa en la apetencia en grupo de EMTr real, además de una disminución en la disponibilidad de receptores a dopamina, sugiriendo los autores un posible efecto modulador de la EMTr profunda en terminales dopaminérgicas¹⁰⁸.

EMTr en adicción a cocaína.

Existen a la fecha 7 estudios que evaluaron los efectos de la EMTr en el deseo de consumir cocaína. El número de sesiones de tratamiento varió de 1 a 12, con un rango de frecuencia entre 5 y 20 Hz. A continuación, se resumen los detalles de cada ensayo.

- Camprodon, et al. 2007. Aplicaron dos sesiones de EMTr a 10 Hz sobre la CPFDL izquierda y derecha, separados por una semana para evaluar el efecto sobre la apetencia, así como mediciones subjetivas de ansiedad, tristeza, felicidad y malestar general, medidos por escalas visuales análogas (EVA). Hubo disminución transitoria de 19% en la apetencia tras estimulación

sobre la CPFDL derecha, pero no sobre la izquierda. Hubo disminución en ansiedad y aumento en felicidad tras la EMTr en el área derecha, y disminución en tristeza subjetiva tras EMTr en el área izquierda. El malestar general disminuyó por igual en ambas áreas¹⁰⁹.

- Politi, et al. 2008. Evaluaron los efectos de rTMS en la apetencia en 36 sujetos con adicción a cocaína, se aplicaron 10 sesiones a 15 Hz sobre la CPFDLI. Se realizaron mediciones diarias de la apetencia por consumo, encontrándose disminución gradual a lo largo del estudio, con una mejoría importante para la sesión 7¹¹⁰.
- Terraneo et al. 2016. Realizaron un estudio aleatorizado en 32 sujetos, para recibir EMTr a 15 Hz sobre la CPFDLI (N=16) con un grupo control con tratamiento farmacológico (N=13). En la fase uno el grupo de EMTr recibió 5 sesiones diarias y 3 sesiones semanales para completar 8 sesiones en un mes. Después se realizó una fase 2 por 63 días donde se dio opción a los participantes de cambiar de tratamiento, para los que iniciaron en el grupo control se aplicaron 5 sesiones diarias al igual que el grupo de EMTr original, continuando con sesiones semanales posteriormente. Resultados: En la fase 1 el grupo de EMTr presentó un menor índice de re-consumo además de disminución en la apetencia en comparación con el grupo control. En la fase 2, 10 sujetos cambiaron del grupo control al EMTr, presentando una menor tasa de re-consumo durante el periodo de EMTr que, durante el tratamiento farmacológico, no hubo diferencia en la apetencia en la fase 2. En ambos grupos hubo en la fase 1 una mejoría en síntomas depresivos, medida por SCL-90, sin diferencia importante entre grupos¹¹¹.
- Bolloni, et al. 2016. Se evaluaron 10 sujetos que recibieron EMTr real a 10 Hz vs placebo, recibieron 3 sesiones a la semana por 4 semanas. Se analizó su consumo de cocaína por análisis de cabello de forma basal y a los 1, 3 y 6 meses. Resultados: En el análisis global no hubo diferencia en los índices de consumo entre grupos, sin embargo, al tomar el tiempo como factor se encontró una mayor reducción en el grupo de EMTr desde la medición basal hasta los 3 y 6 meses¹¹².
- Rapinesi, et al. 2016. Se estudió el efecto de EMTr profunda en 7 hombres con trastorno por uso de cocaína, recibieron 3 sesiones en días alternos, a 20 Hz sobre la CPFDLI. Se midió la apetencia a cocaína con EVA cada semana y hasta 1 mes después del tratamiento. Resultados: Hubo mejoría significativa en la apetencia hacia la semana 4 y la semana 8, aunque con aumento significativo de la apetencia entre las semanas 4 a la 8¹¹³.
- Pettorruso, et al. 2018. Analizaron a 15 sujetos con adicción a cocaína que recibieron 10 sesiones de EMTr a 15 Hz, sobre la CPFDLI. Se evaluó la presencia de anhedonia con EVA sobre experiencias placenteras, la escala TEPS sobre experiencias placenteras y la subescala de anhedonia de la escala de síntomas selectivos sobre cocaína (CSSA). Se midió la apetencia con la escala CSSA, y se midió consumo de cocaína con test de orina. Resultados: Tras el

tratamiento con EMTr hubo un aumento significativo en los componentes hedónicos medidos y una disminución significativa en la apetencia, encontrándose una correlación inversa entre ambos¹¹⁴.

- Martínez, et al. 2018. En un estudio piloto se incluyeron a 18 participantes que se dividieron en 3 grupos, EMTr a 10 Hz, 1 Hz y placebo, con 5 sesiones semanales por 3 semanas aplicadas sobre la corteza prefrontal medial. Resultados: Los participantes del grupo de EMTr a 10 Hz tuvieron menores índices de consumo que los de 1 Hz y placebo¹¹⁵.

EMTr en adicción a otras sustancias.

Con relación a el tratamiento por adicción a metanfetaminas (MA) se han realizado 3 ensayos clínicos. En el primero Li et al.¹¹⁶, estudiaron los efectos de dos sesiones de EMTr en participantes dependientes de MA y no demostraron un impacto significativo en la apetencia o el consumo de MA, en comparación con el placebo. Posteriormente, Su et al.¹¹⁷, aplicaron cinco sesiones de EMTr a 10 Hz sobre la CPFDLI, los resultados indicaron una reducción significativa en la apetencia a MA en comparación con el placebo. Por último, Liu et al.¹¹⁸, evaluaron los efectos de cinco sesiones de EMTr sobre la CPFDL izquierda o derecha en condiciones de 1 y 10 Hz en comparación con placebo, con una reducción significativa en la apetencia inducido por estímulos de la droga, en las cuatro condiciones de estimulación en comparación con el placebo.

Respecto a EMTr en ante el abuso de cannabis, existe un solo estudio¹¹⁹, que investigó el uso de EMTr ante la apetencia, controlado con placebo, utilizando una única sesión de estimulación a 10 Hz sobre la CPFDLI en participantes dependientes de cannabis. No hubo reducciones significativas en las puntuaciones de la apetencia entre los grupos de estimulación real y placebo.

En cuanto a adicción a heroína también existe un estudio¹²⁰, en el que a 20 sujetos les aplicó EMTr vs placebo, con sesiones a 10 Hz sobre la CPFDLI. Encontraron disminución significativa en la apetencia asociado a estímulos sobre la sustancia.

Planteamiento del problema.

Hasta el momento existen pocos estudios que evalúen la respuesta del tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva en pacientes con dependencia a cocaína, en particular se ha abordado poco respecto a cómo la comorbilidad con síntomas depresivos y de ansiedad pueden influir en la respuesta a este tratamiento. Además, resulta importante indagar en que cambios en la conectividad pueden estar relacionados con los cambios clínicos que se observan ante el tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva.

Justificación.

La dependencia a cocaína representa un problema de salud pública, para el cual la respuesta al tratamiento continúa siendo un tema complejo y difícil de alcanzar, además de que las modalidades de tratamiento actuales han mostrado altas tasas de recaídas. Lo cual representa una importante carga de morbilidad además de implicaciones sociales y económicas.

Pregunta de investigación.

¿En pacientes con dependencia a cocaína, el tratamiento con EMTr se asocia con mejoría en síntomas depresivos y ansiosos, y estos cambios están relacionados con la disminución en la apetencia y con la conectividad funcional en reposo del circuito mesocorticolímbico?

Objetivo general.

Determinar si en pacientes con dependencia a cocaína, el tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva disminuye la intensidad de síntomas depresivos y de síntomas de ansiedad, si este efecto se relaciona con disminución en la apetencia por el consumo (*Craving*), y si se relaciona con cambios en la conectividad funcional cerebral en reposo entre la corteza prefrontal dorsolateral con la corteza subgenual y la amígdala.

Objetivos específicos.

En pacientes con dependencia a cocaína:

- I. Determinar si el tratamiento con EMTr disminuye a cocaína más que el placebo después de 2 semanas.
- II. Determinar si el tratamiento con EMTr disminuye los síntomas depresivos más que el placebo después de 2 semanas.
- III. Determinar si el tratamiento con EMTr disminuye los síntomas ansiosos más que el placebo después de 2 semanas.
- IV. Evaluar si el tratamiento con EMTr mantiene la disminución en los síntomas de apetencia, depresivos y/o ansiosos hasta los 3 meses de tratamiento.
- V. Definir si existe relación entre los cambios en síntomas depresivos y/o ansiosos y la disminución en la apetencia.
- VI. Determinar si hay cambios en la conectividad entre la corteza prefrontal dorsolateral con la corteza subgenual que se asocien con cambios en los síntomas depresivos.
- VII. Determinar si hay cambios en la conectividad entre la corteza prefrontal dorsolateral y la amígdala que se asocien con cambios en los síntomas ansiosos.

Hipótesis

En pacientes con dependencia a cocaína:

- H1. El tratamiento con EMTr disminuye la apetencia más que el placebo a las 2 semanas de tratamiento.
- H2. El tratamiento con EMTr disminuye los síntomas depresivos más que el placebo a las 2 semanas de tratamiento.
- H3. El tratamiento con EMTr disminuye los síntomas ansiosos más que el placebo a las 2 semanas de tratamiento.
- H4. Se mantiene la disminución en la apetencia y los síntomas depresivos y ansiosos hasta los 3 meses de tratamiento con EMTr.
- H5. La disminución de los síntomas depresivos y ansiosos se correlaciona con la disminución de la apetencia.

- H6. La disminución en los síntomas depresivos se relaciona con un aumento en la conectividad funcional en estado de reposo entre la corteza prefrontal dorsolateral con la corteza subgenual.
- H7. La disminución en los síntomas ansiosos se relaciona con un aumento en la conectividad funcional en estado de reposo entre la corteza prefrontal dorsolateral con la amígdala.

Metodología

Diseño del estudio.

De acuerdo con la clasificación de Feinstein¹²¹, se trata de un estudio comparativo, experimental, longitudinal y prospectivo.

Muestra.

Se realizó una selección de muestra no probabilística, debido a que los sujetos debían cumplir ciertos criterios para ser incluidos, además de que debían contar con expediente clínico y seguimiento en la consulta externa del Instituto Nacional de psiquiatría, en la clínica de adicciones. La muestra se calculó con base a los requerimientos de muestra para estudios en EMTr y estudios en neuroimagen. Para ensayos con EMTr se ha estimado previamente una $n=10$ sujetos por grupo de estimulación^{122,123}. Además, el número de sujetos para obtener adecuada potencia en estudios de neuroimagen se ha estimado en 20 por grupo¹²⁴. De acuerdo con lo anterior, se decidió conformar una muestra de 40 participantes que posteriormente se aleatorizaron en 2 grupos, EMTr activa y placebo.

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Edad mínima de 18 y máxima de 50 años
- Usuarios de cocaína durante al menos 1 año, con uso promedio en la actualidad de por lo menos 3 veces a la semana.
- Escolaridad mínima de 6° de primaria
- Diestros
- La capacidad de dar su consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Períodos libres de consumo mayores a un mes durante el último año
- Antecedentes personales de cualquier trastorno neurológico clínicamente definido, incluyendo la enfermedad orgánica cerebral, epilepsia, eventos cerebrales, lesiones cerebrales, o esclerosis múltiple; o historia personal de neurocirugías previas o trauma craneoencefálicos que hayan producido pérdida de la conciencia.
- Marcapasos cardíacos, estimuladores neuronales, desfibrilador implantable, bombas de medicación implantado, líneas intracardiacas, o enfermedad cardíaca aguda, inestable, con implantes intracraneales (por ejemplo, clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares, o electrodos) o con cualquier otro objeto metálico dentro o cerca de la cabeza que no se puede eliminar de forma segura.
- Esquirlas de metal o proyectiles metálicos en la cabeza o en el cuerpo.
- El uso actual de cualquier droga de investigación o de cualquier medicina con acción anti o proconvulsivantes como los antidepresivos tricíclicos o neurolépticos (que reducen el umbral convulsivo).
- Historia de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, eventos vasculares cerebrales o ataque isquémico transitorio, o cualquier afección cardíaca actualmente bajo atención médico.
- Historia de esquizofrenia, trastorno bipolar, manía o hipomanía y riesgo suicida
- La dependencia actual (criterios DSM-V) en sustancias distintas de cocaína, alcohol y / o nicotina.

Criterios de Eliminación

Los criterios para suspender la participación durante el estudio fueron los siguientes:

- Expresen su deseo de dejar de participar.
- A aquellos que por cualquier motivo dejaran de acudir a las sesiones de EMTr, durante 2 o más días para los que estén en fase aguda, o 2 semanas para los que estén en fase de mantenimiento.
- Que presentaran hallazgos radiológicos anormales que ameriten mayor atención fuera del estudio para asegurar la salud del participante.
- La aparición de síntomas psicóticos relacionados con el trastorno adictivo.
- Presencia de efectos adversos que tengan relación con la aplicación de la EMTr como convulsiones y elevación anormal del estado de ánimo.

Variables y tipo de variables.

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable
Sintomatología depresiva	Evaluación de la presencia e intensidad de síntomas depresivos	De acuerdo con la escala de Hamilton de depresión si presenta Intensidad nula (0-7 puntos), leve (8-13 puntos), moderada (14-18 puntos), grave 19-22 puntos) y muy grave (≥ 23 puntos)	Cualitativa Ordinal
Sintomatología ansiosa	Evaluación de la presencia e intensidad de síntomas ansiosos	De acuerdo con la escala de Hamilton de ansiedad si presenta Intensidad nula (0-7 puntos), ansiedad ligera (8-14 puntos), ansiedad moderada (15-23 puntos) y ansiedad grave (≥ 24)	Cualitativa Ordinal
Evaluación visual de la apetencia por consumir (<i>Craving</i>)	Evaluación subjetiva de la apetencia (<i>Craving</i>) por medio de una escala visual análoga	Aplicación de una escala visual análoga de la apetencia de 0 a 100 mm (0=Nada, 100= más que nunca) de forma basal y en casa evaluación subsecuente	Cuantitativa Dimensional
Imágenes por resonancia magnética funcional en reposo.	Conectividad funcional en estado de reposo	Análisis conectividad funcional, obtenido por la correlación del promedio de la señal BOLD en estado de reposo entre las regiones de interés	Cuantitativa Dimensional

Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI-Plus) (Basal):

Desarrollada por Sheehan, Lecrubier, Harnett-Sheehan, y colaboradores (Lecrubier, Sheehan, Weiller, & Amorim, 1997), es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve en la cual se exploran, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-5 y la CIE-10. Está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (excepto en el módulo de trastornos psicóticos), la entrevista cuenta con una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo se presentan una o varias casillas diagnósticas que permiten al entrevistador indicar si se cumplieron o no los criterios diagnósticos para el trastorno. Para este estudio, se utilizará la versión MINI-Plus del instrumento, la cual está adaptada para la investigación. Se utilizará este instrumento para la evaluación inicial del paciente y verificación de los criterios de inclusión y exclusión.

Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS): Esta escala es una evaluación semiestructurada de 17 reactivos que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo actual en un paciente, los cuales se deben calificar en base a una puntuación que va de 0 al 4. Aunque esta escala propone la obtención de una puntuación en 3 factores o índices (melancolía, ansiedad y sueño) y una puntuación global de gravedad del cuadro (obtenida mediante la suma de las puntuaciones individuales de todos los reactivos); para este estudio sólo se utilizará la puntuación global, utilizando los puntos de corte estandarizados (Rango normal 0-7, sintomatología ligera 8-13, sintomatología moderada 14-18, sintomatología grave 19-22, sintomatología muy grave ≥ 23). Su consistencia interna se ha estimado en diversos estudios con una alfa de Cronbach de 0.71 a 0.86. La validez concurrente con otras pruebas se ha estimado con una r de 0.65 a 0.88¹²⁵.

Escala de Hamilton para la Ansiedad (HARS): Es una escala para valorar la intensidad actual de la sintomatología ansiosa. Consta de un total de 14 reactivos, cada reactivo evalúa una manifestación específica de ansiedad y se califica en una escala del 0 al 4 que englobe la gravedad, frecuencia y la incapacidad o disfunción que produce en el entrevistado.

Esta escala proporciona una medida global de ansiedad que se obtiene de la suma de las puntuaciones individuales de todos los reactivos, utilizando los puntos de corte estandarizados (Rango normal 0-7, ansiedad ligera 8-14, ansiedad moderada 15-23, ansiedad grave ≥ 24). La validez con la escala de ansiedad Covi es de 0.75. Su consistencia interna es de 0.89¹²⁶.

Escala visual análoga de la apetencia (*craving*): Es una escala visual análoga que mide de forma subjetiva la intensidad de la apetencia en el momento de su realización, con un rango visual de 0 a 100 mm (0=Nada, 100= más que nunca). La validez concurrente con el CCQ now mostró una $r = 0.77$. Su consistencia interna se ha estimado en 0.73¹²⁷.

Procedimiento

Los participantes fueron Captados de la consulta externa de la clínica de trastornos adictivos del INPRFM, de centros toxicológicos (CAVEVI, INPAVI y del centro para el tratamiento de adicciones renacimiento df A.C.) y también por anuncios en internet. Fue requisito que contaran con el diagnóstico de trastorno por uso de cocaína por parte de un profesional de salud mental capacitado y ser pacientes de la clínica de trastornos adictivos, por lo que a los participantes que llegaron de otros centros o por anuncios, se les indicó abrir expediente en el INPRFM e iniciar seguimiento en la clínica de adicciones. Por motivos éticos, los pacientes recibirán tratamiento en conjunto por parte de sus psiquiatras tratantes en la clínica de trastornos adictivos, el cual consiste en medicamentos y psicoterapia grupal enfocada a adicciones, esto debido a que la estimulación magnética transcraneal no es un tratamiento aprobado o con evidencia suficiente de efectividad para realizar un estudio como monoterapia.

Mediciones:

El estudio cuenta con un diseño aleatorizado, doble ciego, donde después de las mediciones basales los sujetos se dividieron aleatoriamente en 2 grupos, un grupo de intervención y un grupo placebo.

Medición basal (T0)

Posterior a la explicación del estudio y la firma del consentimiento informado, se realizaron las siguientes mediciones:

1. Una evaluación por parte de un médico psiquiatra por medio de la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional para identificar cumplimiento de los criterios de dependencia a cocaína y detectar diagnósticos de exclusión
2. Escalas clinimétricas para la medición de las variables, las cuales son: la escala visual análoga de la apetencia (VAS por sus siglas en inglés), Escala de Hamilton de Depresión y Escala de Hamilton de Ansiedad.
3. Toma de imágenes por resonancia magnética

Fase cerrada (T1)

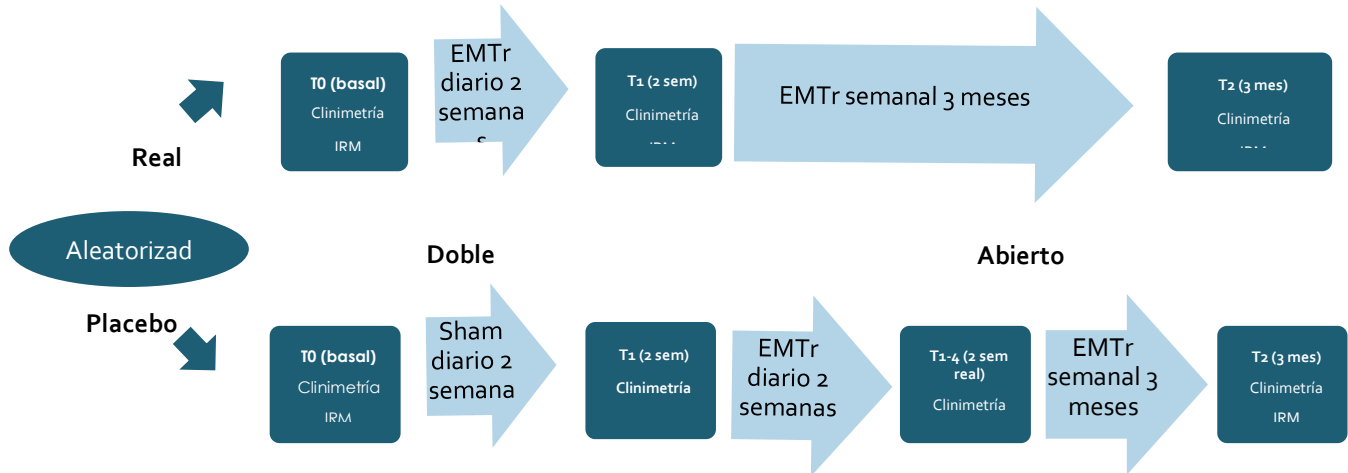
En la primera fase, los sujetos del grupo de intervención recibieron tratamiento con EMTr a 5 Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, se aplicaron 2 sesiones diarias de 15 min durante 10 días, para un total de 20 sesiones. Los sujetos del grupo placebo recibieron sesiones placebo (placebo) de EMTr sobre la misma área y con la misma frecuencia durante 2 semanas. Durante esta fase aguda se mantuvo una asignación doble ciego del tratamiento por medio de un algoritmo realizado por el subdirector del área de investigaciones clínicas, el Dr. Jorge J. González Olvera, el resultado de la asignación se guardó en una memoria USB que se introducía directamente al estimulador para elegir qué lado de la bobina utilizar. Después de las 2 semanas de tratamiento a ambos grupos se le realizó una segunda medición de escalas clínicas e imágenes de resonancia magnética. Para el grupo placebo, después de terminar las 2 semanas de EMTr placebo, se les ofreció por cuestiones éticas recibir el tratamiento real durante otras 2 semanas, con las mismas características de estimulación que el otro grupo, después de lo cual ambos grupos habían recibido ya la fase aguda de tratamiento con EMTr y se dio paso a la fase abierta de mantenimiento a 3 meses que se explica a continuación.

Fase abierta a 3 meses (T2)

La fase abierta se llevó a cabo después de que ambos grupos terminaron la fase aguda, para el grupo que inició con EMTr real la fase abierta inició después de las 2 semanas de recibir la EMTr 2 veces al día. Para el grupo que inició con placebo, la fase abierta inició después de las 2 semanas de recibir tratamiento placebo y después de las 2 semanas de la EMTr real. Con el objetivo de evaluar el efecto de sesiones de mantenimiento, los sujetos recibieron sesiones de EMTr con frecuencia de 2 sesiones al día, una vez por semana, durante un periodo de 3 meses.

Finalizando este periodo se aplicaron las mismas evaluaciones clínicas e imágenes de resonancia magnética.

Figura 1. Esquema del procedimiento del estudio.



Análisis de los datos

Los análisis estadísticos descriptivo e inferencial se llevaron a cabo por medio del programa R Studio versión 3.5.1. Se realizó primero una caracterización de la muestra por estadística descriptiva. Los datos perdidos fueron sustituidos por el método de medias de serie, de la escala o subescala del sujeto en que se presenten los datos perdidos.

Adquisición de imagen por resonancia magnética funcional:

Las imágenes por resonancia magnética fueron tomadas en el departamento de imágenes cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría, en un escáner para imágenes por resonancia magnética marca Philips de 3.0 teslas. Al tomar las imágenes se pide al sujeto mantenerse despierto, con los ojos abiertos y sin pensar nada en particular. El proceso de la toma de imágenes cuenta con una duración de 10 minutos. Para las mediciones funcionales se obtuvo una secuencia EPI (echo planar imaging), con 291 cortes, grosor del corte = 3.33 mm, TR = 2000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 75, FOV = 240 mm, matriz = 80 x 80, voxel = 3 x 3 x 3.33 mm, además de una secuencia T1 con 180 cortes, grosor del corte = 1.0 mm, TR = 7 ms, TE = 3.5 ms, flip angle = 8, FOV = 240 mm, matriz = 240 x 240, voxel = 1 x 1 x 1 mm

Preprocesamiento de imágenes

Las imágenes fueron adquiridas en formato DICOM y convertidas a *NiftI* para poder ser analizadas, las imágenes fueron organizadas en formato BIDS¹²⁸ y posteriormente se evaluó la calidad de adquisición por MRIQC¹²⁹, Las imágenes fueron preprocesadas por medio del software fMRIPrep¹³⁰. Para el preprocesamiento se realizó la corrección de uniformidad en intensidad por medio de N4 bias field correction, se realizó extracción de cráneo con antsBrainExtraction, para el registro lineal en el espacio MNI se utilizó ANT, se realizó segmentación de tejido cerebral, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo con la función fast de FSL. Posteriormente se realizó corrección de tiempo de corte con 3dTshift de AFNI, corrección de movimiento con mcflirt de FSL, corrección por medio de bbrregister de los volúmenes T1w, corrección de movimiento, normalización al espacio estereotáctico del Instituto Neurológico de Montreal (MNI), reducción de ruido fisiológico utilizando aCompCor con análisis de 6 componentes principales y frame-wise displacement. Después de obtenerse los regresores de ruido de fMRIPrep, se continuó el preprocesamiento con la herramienta xcpEngine, para el cual se utilizó el pipeline de preprocesamiento de Power et al¹³¹, con 36 parámetros de regresión y scrubbing para eliminar volúmenes que sobrepasen el umbral de movimiento. Se obtuvieron los volúmenes residuales para el análisis estadístico.

Análisis de imágenes

Se realizó análisis de conectividad funcional basado en semillas, para ello se seleccionaron las regiones más relevantes de acuerdo con estudios previos donde se identificaron alteraciones en el circuito mesocorticolímbico compartidas entre depresión, ansiedad y dependencia a cocaína, se eligieron regiones de interés, la corteza prefrontal dorsolateral³², la corteza del cíngulo anterior y cíngulo subgenual⁸², la amígdala⁴⁵, y el estriado ventral³⁴. Para lo cual se utilizaron 7 semillas, cuyas coordenadas y referencias se detallan en la tabla 1.

Tabla 1, Semillas seleccionadas para análisis de conectividad funcional

Región	Radio de esfera	Coordenadas MNI
CPFDL-I [¥]	8 mm	-44,23,39
CPFDL-D [¥]	8 mm	44,23,39
Cíngulo anterior rostral-I [¤]	6 mm	-7,31,30
Corteza subgenual -I [¤]	6 mm	-6,17,-10
Amígdala -I [*]	6 mm	-25,-4,-19
Estriado ventral -I [§]	6 mm	-2-9 10 -12
Estriado ventral -D [§]	6 mm	9 10 -12

CPFDL; corteza prefrontal dorsolateral, [¤]Fox et al. (2012), ^{*}Ambrosi et al. (2017), [¥]Cieslik et al. (2013), [§] Zhang et al. (2018)

Después se extrajeron los coeficientes de correlación entre cada par de semillas usando la función 3dNetCor de AFNI. Se obtuvo después un mapa de conectividad promedio para todos los sujetos de cada grupo y estadio, posterior a esto se obtuvo el promedio de la correlación entre las series de tiempo de cada par de semillas para cada grupo y estadio.

Análisis estadístico

El análisis se realizó por medio de la herramienta Rstudio versión 1.2.5019. Las variables clínicas de depresión, ansiedad y apetencia se analizaron por ANOVA de 2 vías, con los puntajes de cada escala como variable dependiente y las variables grupo (real/placebo) y estadio (t0-t1 / t0-t2) como factores. Este análisis se realizó comparando primero los resultados de la fase cerrada (t0-t1) y otro análisis para la fase abierta (t0-t2). Después se realizó análisis de correlación de Pearson para relacionar los resultados de los síntomas de depresión y de ansiedad con la medición de apetencia.

El análisis de la conectividad funcional entre semillas se utilizó un ANOVA de dos vías con los promedios de conectividad como variable dependiente y las variables grupo (real/placebo) y estadio (T0-T1 / T0-T2) como factores. Se realizó después análisis de correlación de Pearson entre la diferencia en las medias de conectividad y la diferencia en el puntaje de las escalas de apetencia (VAS), depresión (HDRS) y ansiedad (HARS).

Consideraciones éticas

El presente estudio es parte del proyecto principal “CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRALES RELACIONADOS A LA MEJORA CLINICA EN PACIENTES CON ADICCION A LA COCAINA DESPUES DE UN TRATAMIENTO CON ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL” el cual cuenta con aprobación del comité de ética: CEI/C/070/2016. Se utilizaron los datos clínicos y de neuroimagen de este estudio para la presente investigación

Todos los casos incluidos en este estudio tuvieron una carta de consentimiento informado firmada por el paciente, en la que se explicaron los posibles riesgos asociados a la intervención. Hacer preguntas relacionadas con el consumo de sustancias podría activar la apetencia a las mismas en sujetos con consumo previo. Por esta razón los entrevistadores se encontrarán capacitados para dar contención durante la entrevista. También se explicó al participante que en caso de cualquier dificultad que ameritara atención especializada, el participante sería referido al servicio de atención psiquiátrica continua para su evaluación y referencia.

Proyecto actual y Financiamiento

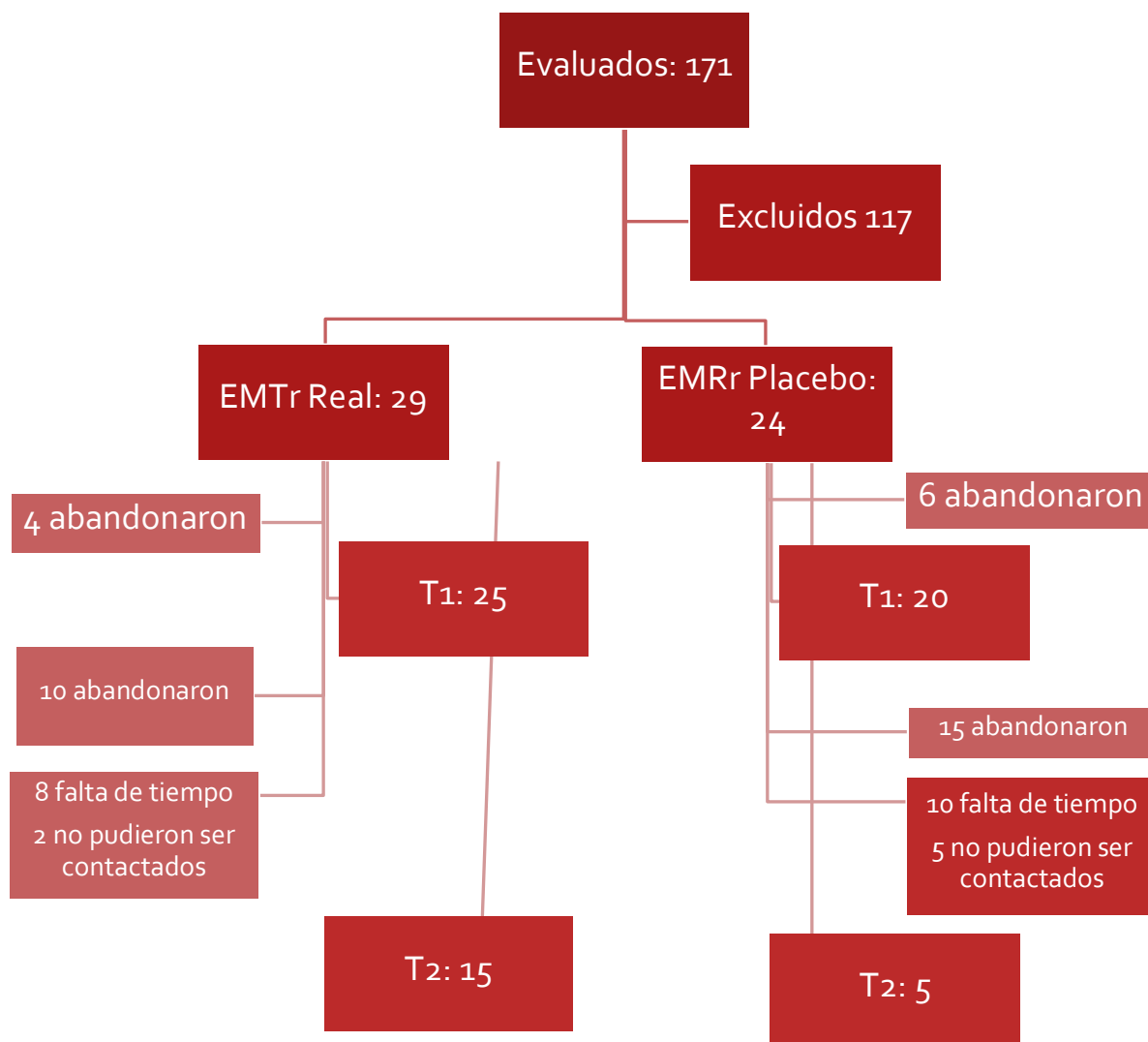
Esta propuesta de investigación se deriva del proyecto: “CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRALES RELACIONADOS A LA MEJORA CLINICA EN PACIENTES CON ADICCION A LA COCAINA DESPUES DE UN TRATAMIENTO CON ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL.” FOSISS CONACYT No. 0260971 (2016 – 2019), Clinical Trials # NCT02986438, fecha de inicio en junio de 2017. Cuenta con financiamiento obtenido del proyecto: FOSISS CONACYT No. 0201493 "ANALISIS DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CON RESONANCIA MAGNÉTICA: UNA ALTERNATIVA PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO DEL CEREBRO ADICTO", (o PROYECTO CONECTOMA DE LA ADICCIÓN A COCAÍNA)

Resultados clínicos

Características demográficas de la muestra

Se reclutaron en total 53 pacientes (Figura 1), de los cuales 29 entraron al grupo de EMTr real y 24 al grupo placebo, el 85% completó la fase aguda de tratamiento (T1) y el 36% el seguimiento a 3 meses. En la muestra total de los pacientes, el 84.9% (n=45) eran hombres y el 15.1% (n=8) mujeres, y la edad promedio fue de 34.8 años (D.E.=8, rango 18-48). Más de la mitad de los pacientes contaba con trabajo remunerado en los últimos 30 días (empleo formal n=18, 33.9%; independiente n=15, 28.3%; desempleado n=20, 37.7%). La escolaridad promedio reportada fue de 12.8 años (D.E.=3.2, rango 8-19 años) y el 64.1% (n=34) se clasificaron con un nivel socioeconómico medio, seguido por el 20.7% (n= 11) con nivel bajo y el 15.1% (n=8) tenía un nivel socioeconómico alto. Más de la mitad de los pacientes se encontraban sin pareja al momento del estudio (soltero n=28, 52.8%; casado n=11, 20.7%; divorciado n=7, 13.2%; viudo n=2, 3.7%).

Figura 1. Flujograma de la obtención de la muestra.



Características demográficas entre grupos

Se encontró que los pacientes del grupo de EMTr y del grupo placebo tenían características demográficas y clínicas similares. Se encontró un ingreso mensual más bajo en el grupo placebo. Estos resultados se informan en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de datos demográficos entre grupos

Variable	EMTr (N=29)	Placebo (N=24)	p
Sexo	M=5 (16.7%) H=24 (83.3%)	M=3 (13.0%) H=19 (87.0%)	0.84
Edad en años	Media: 36 (D.E. 6.8)	Media: 33.3 (D.E. 8.1)	0.19
Estado civil			0.31
Soltero	13 (43.3%)	15 (65.2%)	
Casado	6 (20.0%)	5 (21.7%)	
Divorciado	6 (20.0%)	1 (4.3%)	
Separado	4 (13.3%)	1 (4.3%)	
Viudo	1 (3.3%)	1 (4.3%)	
Ingreso mensual en pesos mexicanos	4970 (D.E. 6423)	5102 (D.E. 6814)	0.87
Empleo (últimos 3 años)			
Tiempo completo	18 (60.0%)	12 (52.2%)	
Medio tiempo	6 (20.0%)	4 (17.4%)	
Independiente	5 (16.7%)	5 (21.7%)	
Estudiante (Escolarizado)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
Estudiante (No Escolarizado)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Retirado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ocupación: Hogar	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Desempleado	1 (3.3%)	1 (4.3%)	
Edad de inicio de consumo	Media: 22.7 (D.E. 5.8)	Media: 22.5 (D.E. 6.7)	0.88
Años de consumo de cocaína	Media: 12.61 (D.E. 7.7)	Media: 9.59 (D.E. 7.6)	0.24

Se encontró un porcentaje de deserción importante en el grupo placebo a los 3 meses, por lo que se evaluaron las características de los sujetos que continuaron con el tratamiento con los que abandonaron, los resultados se detallan en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. características demográficas de sujetos que abandonaron o continuaron el tratamiento a 3 meses de acuerdo con su grupo de inicio.

Placebo		Real	
Grupo que abandonó antes de los 3 meses	Grupo que completó 3 meses	Grupo que abandonó antes de los 3 meses	Grupo que completó 3 meses
(N=15) $\mu \pm / n$ (%)	(N=5) $\mu \pm / n$ (%)	(N=10) $\mu \pm / n$ (%)	(N=15) $\mu \pm / n$ (%)
Sexo	Sexo	Sexo	Sexo
Masculino 12 (88.9%)	Masculino 4 (80.0%)	Masculino 7 (75.0%)	Masculino 14 (87.2%)
Femenino 2 (11.1%)	Femenino 1 (20.0%)	Femenino 3 (25.0%)	Femenino 1 (7.1%)
Educación(años)13.7±3.1	Educación(años)12.6±2.7	Educación(años)11.9±2.7	Educación(años)14.0±3.2
Estado civil	Estado civil	Estado civil	Estado civil
Soltero 12 (66.7%)	Soltero 3 (60.0%)	Soltero 3 (31.2%)	Soltero 8 (57.1%)
Casado 3 (16.7%)	Casado 2 (40.0%)	Casado 2(18.8%)	Casado 4 (21.4%)
Divorciado 1 (5.6%)	Divorciado 0 (0.0%)	Divorciado 3 (31.2%)	Divorciado 1 (7.1%)
Separado 1 (5.6%)	Separado 0 (0.0%)	Separado 2 (18.8%)	Separado 1 (7.1%)
Viudo 1 (5.6%)	Viudo 0 (0.0%)	Viudo 0 (0.0%)	Viudo 1 (7.1%)
Ingreso mensual 7827.8 ± 12541.9	Ingreso mensual 3875.2 ± 7652.1	Ingreso mensual 3218.8± 3621.6	Ingreso mensual 7285.7± 8028.8
Situación laboral último mes	Situación laboral último mes	Situación laboral último mes	Situación laboral último mes
Tiempo completo 3 (16.7%)	Tiempo completo 1 (20.0%)	Tiempo completo 2 (18.8%)	Tiempo completo 6 (42.9%)
Medio tiempo 1 (5.6%)	Medio tiempo 1 (20.0%)	Medio tiempo 2 (18.8%)	Medio tiempo 2 (14.3%)
Independiente 6 (33.3%)	Independiente 1(20.0%)	Independiente 3(31.2%)	Independiente 2(14.3%)
Desempleado 8 (44.4%)	Desempleado 2 (40.0%)	Desempleado 3(31.2%)	Desempleado 4(28.6%)
Años de consumo 9.8±8.0	Años de consumo 8.8±9.1	Años de consumo 9.8±6.3	Años de consumo 14.7 ± 8.5
Continuaron otro Tratamiento 4 (26%)	Continuaron otro Tratamiento 5 (100%)	Continuaron otro Tratamiento 14 (87.5%)	Continuaron otro Tratamiento 11 (78.6%)

Tabla 4. Diferencia en puntajes clínicos en cada fase, de sujetos que abandonaron o continuaron el tratamiento a 3 meses de acuerdo con su grupo de inicio.

	Placebo		Real	
	Grupo que abandonó antes de los 3 meses (n=15)	Grupo que completó 3 meses (n=5)	Grupo que abandonó antes de los 3 meses (n=10)	Grupo que completó 3 meses (n=15)
Apetencia (VAS)				
T0	2.7 ± 2.6	3.5 ± 4.1	3.2 ± 3	4.2 ± 3.9
T1	2.6 ± 2.5	1.4 ± 2.1	1.8 ± 2.2	1.3 ± 2.3
Hamilton de ansiedad				
T0	20.1 ± 14.1	30.6 ± 16.5	24.1 ± 12.1	12.9 ± 11.4
T1	10.6 ± 9.5	14.6 ± 7	16.1 ± 14	5.8 ± 5.6
Hamilton de depresión				
T0	13.6 ± 10.1	21.2 ± 7.8	15.6 ± 6.7	11.8 ± 8.3
T1	6.1 ± 7.2	9.2 ± 8.5	8.1 ± 6.6	3.7 ± 3.5

En las primeras 2 semanas de tratamiento el 86.8% de los pacientes contaban con tratamiento farmacológico, con proporción muy similar entre real y placebo (42.8 vs 57.2%, respectivamente) todos los pacientes que continuaron el seguimiento a 3 meses contaban con tratamiento farmacológico. Los medicamentos utilizados en conjunto con la intervención se detallan en la tabla 5, estos fármacos se mantuvieron constantes en el 94% de los sujetos que finalizaron 2 semanas y en el 80% de los que terminaron los 3 meses. 13 sujetos (28%) se encontraban con inhibidor selectivo de recaptura de serotonina, 20 (44%) se encontraban con fármaco para la apetencia, de los cuales 14 tomaban topiramato, 5 gabapentina y 1 pregabalina, el número y clase de fármacos en ambos grupos fue muy similar. Además el 22% de los sujetos recibieron psicoterapia en las primeras 2 semanas de tratamiento, correspondiendo a este porcentaje 4 sujetos (8.9%) del grupo placebo y 6 sujetos (13.1%) del grupo real, el programa de esta intervención consiste en psicoterapia grupal enfocada en adicciones. Los resultados de los fármacos y psicoterapia de cada sujeto se detallan en el anexo 1.

Tabla 5 Número de sujetos que recibieron otra intervención al inicio del seguimiento en cada grupo

Fármaco	EMTr Placebo	EMTr real	Total
Fluoxetina	6	10	16
Citalopram	2	2	4
Paroxetina	1	0	1
Sertralina	3	1	4
Escitalopram	1	0	1
Otro antidepresivo	1	3	4
Topiramato	12	18	30
Pregabalina	0	1	1
Bupropion	0	1	1
Gabapentina	4	3	7
Clonazepam	1	0	1
Hidroxicina	4	2	6
Otros fármacos	7	10	17
Psicoterapia	4	6	10

Características clínicas basales

Respecto a las puntuaciones en la escala visual análoga de apetencia en la medición basal (T0), los resultados mostraron un sesgo a la derecha, por lo que la descripción de los datos se realizó con mediana y rango Inter cuartil, los resultados se detallan en la tabla 6.

Tabla 6. Puntuación basal de la escala visual análoga de apetencia

	N	Mediana	Mínimo	Máximo	1° Cuartil	3° Cuartil	Media (DE)
Total	53	2.5	0	10	0.4	5.4	3.36(3.22)
Placebo	24	2.1	0	10	0.85	4.7	2.9 (2.9)
EMTr	29	3.05	0	10	0.3	6.4	3.6 (3.4)

En la escala de Hamilton de depresión, en la medición basal la muestra total presentó una media de 14.5 puntos (D.E. 8.7), en el grupo placebo la media fue de 15.2 puntos (D.E. 10.1) y en el grupo de EMTr la media fue de 13.9 puntos (D.E. 7.6). La distribución de los sujetos para los distintos puntos de corte se detalla en la tabla 7.

Tabla 7. Distribución de los sujetos en los puntos de corte del HDRS entre grupos en la medición basal

	Rango normal	Sintomatología Ligera	Sintomatología Moderada	Sintomatología Grave	Sintomatología Muy grave
Puntaje	0-7	8-13	14-18	19-22	>23
Placebo	8	2	3	2	8
EMTr	9	3	9	6	3

En la medición basal en escala de Hamilton de Ansiedad la muestra total tuvo una media de 20.4 puntos (D.E. 13.8), en el grupo placebo la media fue de 22.3 puntos (D.E. 14.9) y en el grupo de EMTr la media fue de 18.9 puntos (D.E. 12.9). La distribución de los sujetos para los distintos puntos de corte se detalla en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución de los sujetos en los puntos de corte del HARS entre grupos en la medición basal

	Rango normal	Sintomatología Ligera	Sintomatología Moderada	Sintomatología Grave
Puntaje	0-7	8-14	15-23	≥24
Placebo	3	6	3	11
EMTr	6	7	6	11

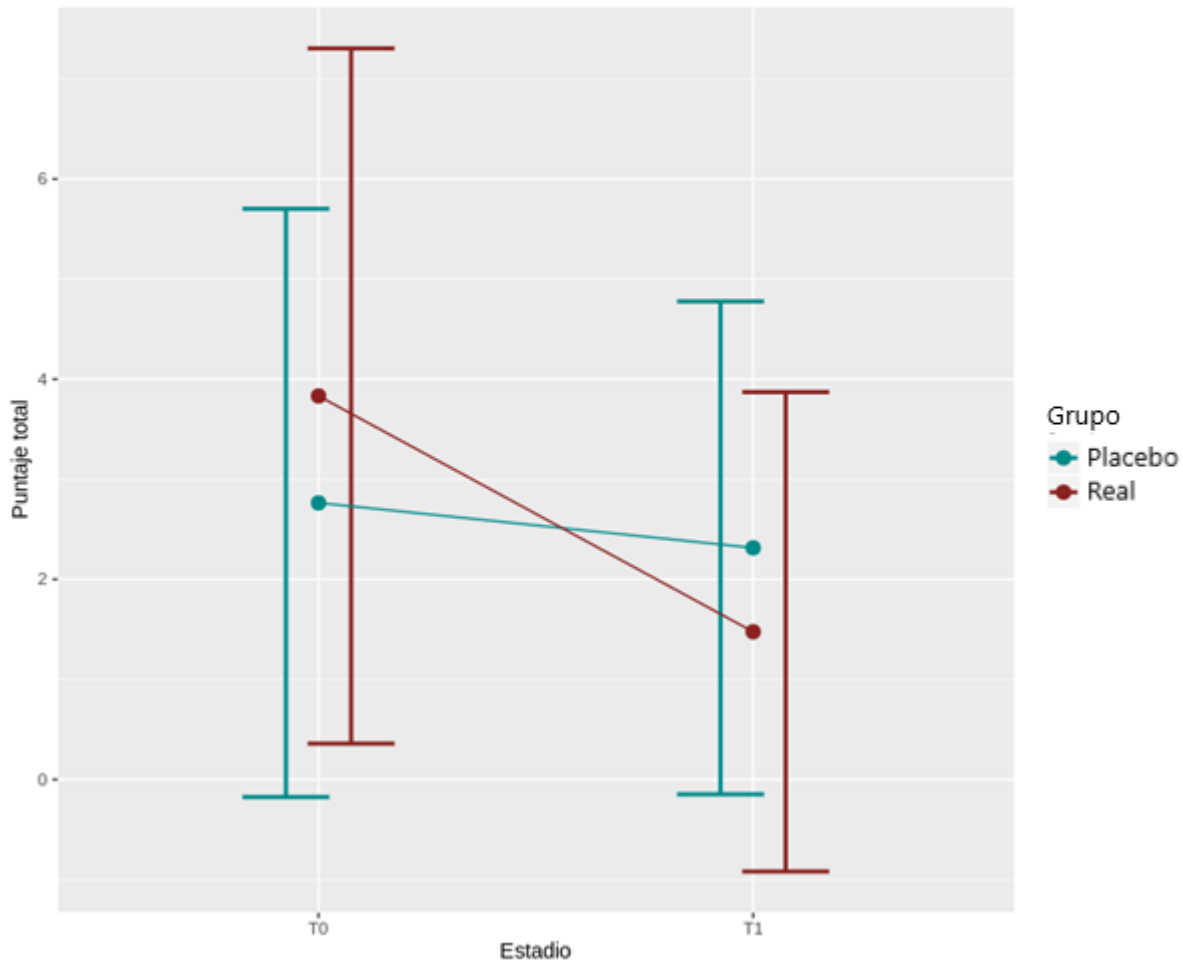
Resultados en la medición de apetencia a las 2 semanas

En total 45 sujetos completaron el tratamiento a las 2 semanas (T1), de ellos 25 pertenecieron al grupo de EMTr y 20 al grupo placebo. En la medición a las 2 semanas en el grupo placebo se obtuvo una media de 2.31 (D.E. 2.46), mediana de 1.7 con un rango Inter cuartil de 0.4-3.1, datos que son similares a los de la medición basal. En el grupo de EMTr se obtuvo una reducción en el puntaje a las 2 semanas, con una media de 1.52 (D.E. 2.35), mediana de 0.4, con un rango Inter cuartil de 0-2.4, véase figura 2 y figura 3.

Para el análisis en la diferencia de puntaje entre T0 y T1 en ambos grupos se realizó análisis de varianza 2x2. En la comparación entre el estadio basal y a las 2 semanas se encontró un valor $F(1,42) = 10.01$, $p = 0.003$, lo que nos habla de una diferencia significativa entre las medias de ambos estadios. En la comparación entre grupos se obtuvo un valor $F(1,42) = 0.13$, $p = 0.72$, lo que se traduce en que hay diferencia en las medias entre los grupos pero no podemos rechazar la hipótesis nula.

La interacción entre las variables de grupo y de estadio dio un valor $F(1,42) = 6.81$, $p = 0.01$. Indicando una interacción del grupo en los resultados entre los estadios, por lo cual se analizó cada grupo por separado con ANOVA de una vía, encontrando que esta interacción se debió por una reducción significativa entre estadios en el grupo real ($F = 7.756$, $p = 0.007$), en comparación con el grupo placebo ($F = 0.28$, $p = 0.6$)

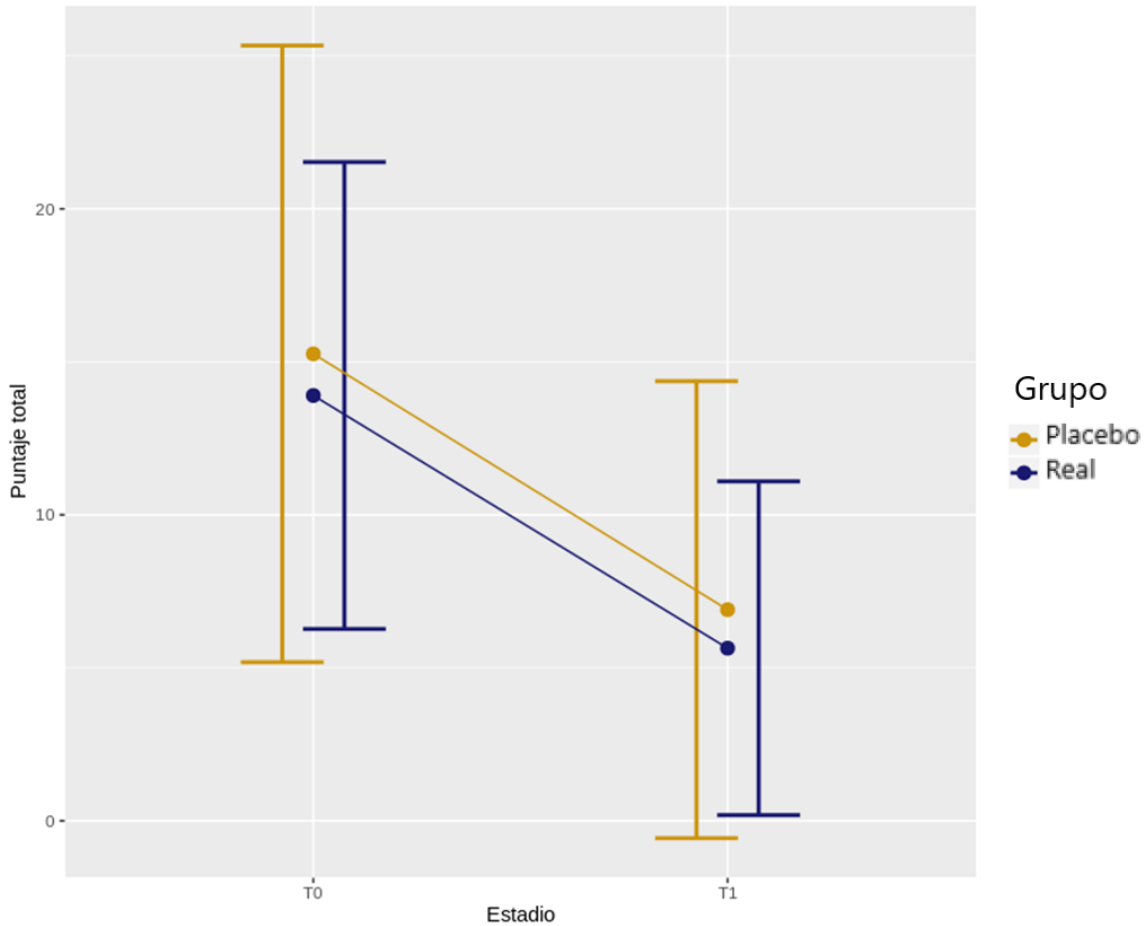
Figura 2. Media y DE de escala visual análoga de apetencia (*Craving*)
Comparación T0 - T1 entre grupos



Resultados en la medición de depresión a las 2 semanas

En la medición del puntaje de la escala de Hamilton de depresión, a las 2 semanas se obtuvo una puntuación media para ambos grupos de 6.4 (D.E. 6.6), para el grupo placebo fue de 6.9 (D.E. 7.4), para el grupo de EMTr real la media fue de 5.6 (D.E. 5.4), identificándose una disminución en el puntaje en ambos grupos respecto a la medición basal. (Figura 3)

Figura 3. Media y DE de escala de Hamilton de Depresión
Comparación T0 y T1 entre grupos

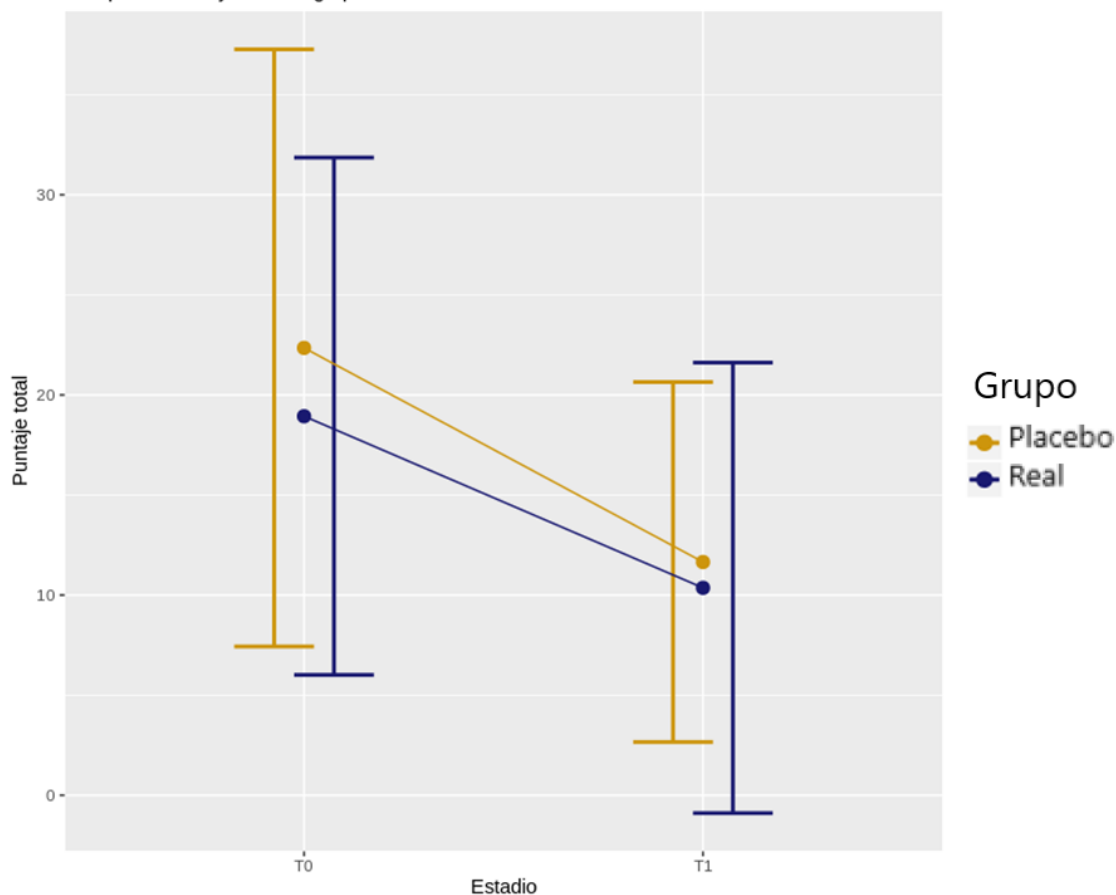


Al analizar los resultados con ANOVA 2x2 se observó que hubo una reducción significativa en las medias de los puntajes entre el estadio basal y el post intervención, $F(1,42) = 27.6, p < 0.001$. Sin embargo al analizar los resultados de acuerdo con el grupo, se observó que no hubo una diferencia significativa entre el grupo placebo y el de EMTr, $F(1,42) = 0.68, p = 0.4$. Al realizar el análisis tomando en cuenta la interacción entre estadio y grupo, no se encontraron diferencias significativas en las medias de los puntajes, $F(1,42) = 0.01, p = 0.9$.

Resultados en la medición de ansiedad a las 2 semanas

A las 2 semanas post intervención, se observó una reducción global en el puntaje de la escala de Hamilton de ansiedad, con una puntuación media para ambos grupos de 10.9 (D.E. 10.2), la media en el grupo placebo fue de 11.6 (D.E. 8.9). En el grupo de EMTr la media del puntaje obtenido fue 10.3 (D.E. 11.2), encontrándose reducción en ambos grupos. (Figura 4)

Figura 4. Media y DE de escala de Hamilton de Ansiedad
Comparación T0 y T1 entre grupos



Al realizar el análisis estadístico en los puntajes basales y a las 2 semanas, se encontró una diferencia significativa en las medias, correspondiente a una disminución en los puntajes, $F(1,42) = 14.3$, $p < 0.001$. Por otro lado no se encontró una diferencia significativa al realizar el análisis con base en los grupos de estudio, $F(1,42) = 0.94$, $p = 0.33$, tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa cuando se analizó la interacción entre el estadio y el grupo de estudio, $F(1,42) = 0.17$, $p = 0.67$.

Al no obtenerse diferencias significativas en los resultados de depresión y ansiedad se realizó análisis por separado a aquellos sujetos que iniciaron el estudio con puntajes moderados a altos en las escalas, con el fin de disminuir el sesgo con el que pudieran contribuir los sujetos sin depresión ni ansiedad basal.

Tras esto se encontraron resultados similares, para la medición de depresión se encontró una diferencia significativa en estadio: $F(1,22) = 40.72, p < 0.0001$, mas no en grupo: $F(1,22) = 2.5, p = 0.116$, sin apreciar Interacción grupo*fase: $F(1,22) = 0.12, p = 0.721$. Mientras que para la medición de ansiedad la diferencia entre estadios fue: $F(1,21) = 26.8, p < 0.001$, en tanto que para grupos la diferencia entre las medias de cada uno disminuyó: $F(1,21) = 0.69, p = 0.42$, sin encontrarse interacción grupo*fase: $F(1,21) = 0.51, p = 0.4$ (Figuras 5 y 6).

Figura 5. Media y DE de escala de Hamilton de Depresión, con puntaje basal moderado a alto
Comparación T0 y T1 entre grupos

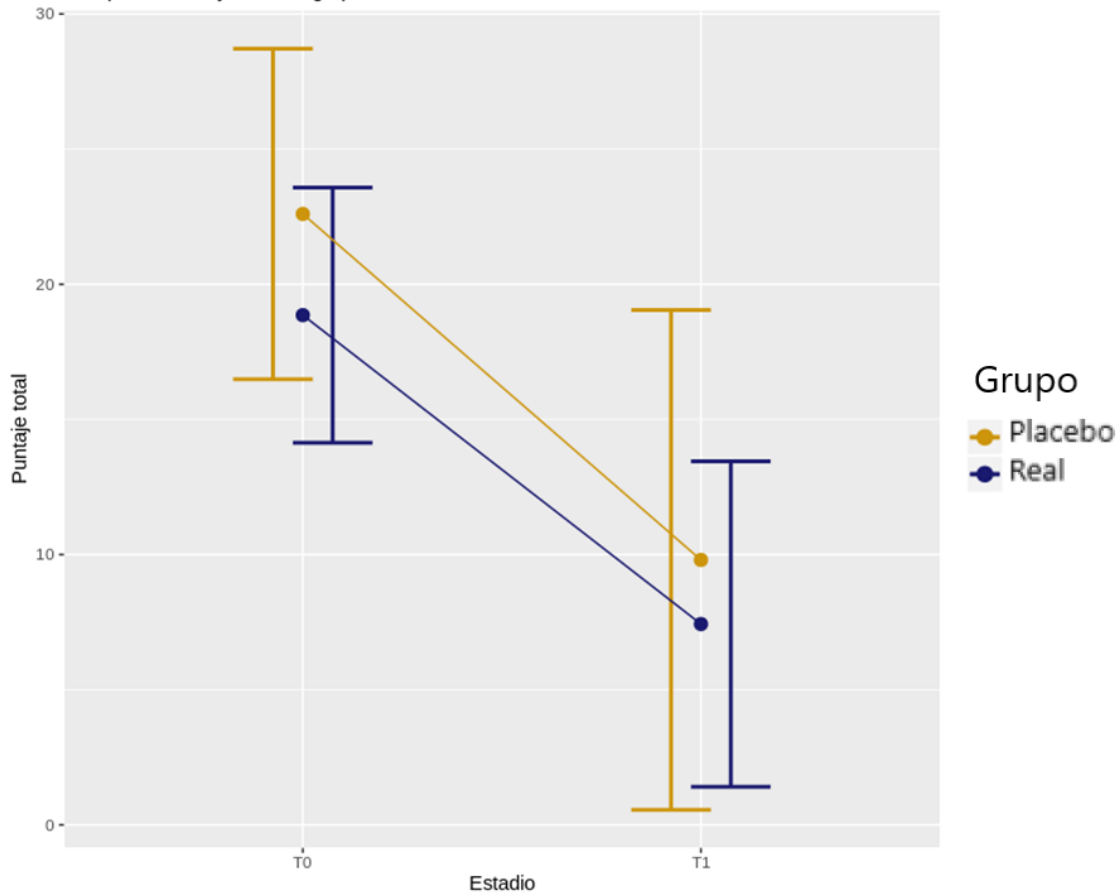
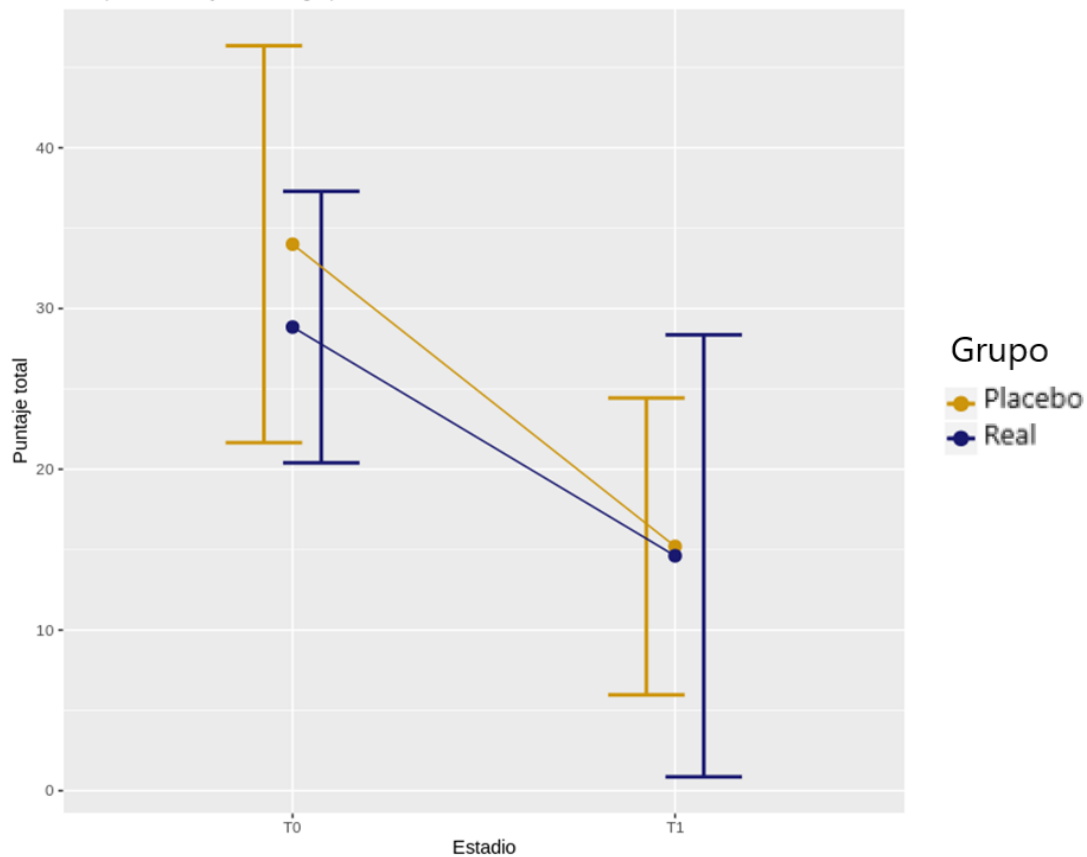


Figura 6. Media y DE de escala de Hamilton de Ansiedad, con puntaje basal moderado a alto
Comparación T0 y T1 entre grupos



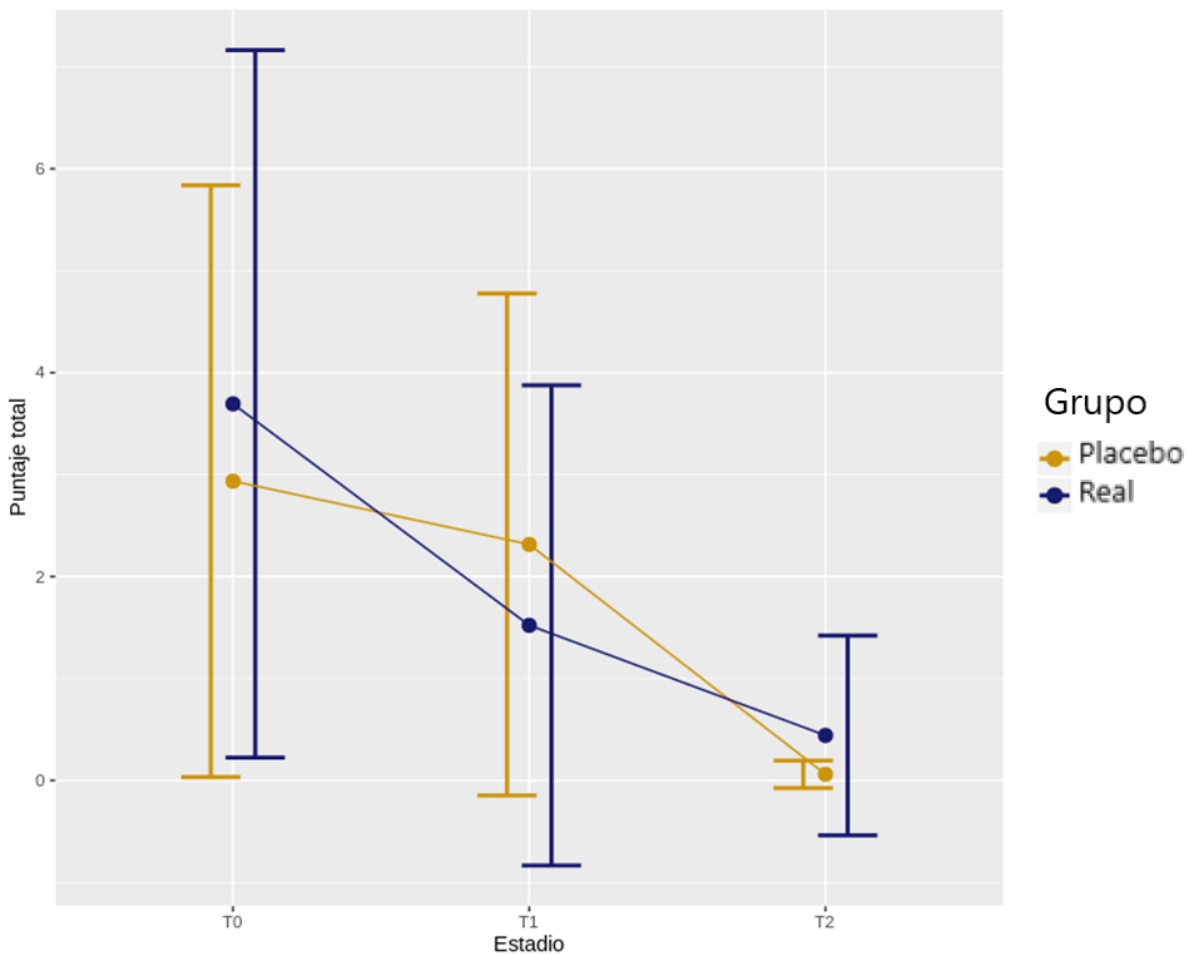
Seguimiento de la apetencia a los 3 meses post tratamiento.

Para evaluar los cambios en la sintomatología después de la fase aguda se compararon en ambos grupos las puntuaciones medias de la medición basal (T0), con la medición a las 2 semanas (T1) y a los 2 meses (T2).

Los resultados en la medición de la escala visual análoga de apetencia fueron, para el grupo placebo, T0: 3.1 (D.E. 3.2), en T1: 2.73 (D.E. 2.8), y en T2: 0.47 (D.E. 1.2). Respecto al grupo real las medias en T0 fueron: 3.9 (D.E. 3.9), en T1: 1.7 (D.E. 2.7), en T2: 0.16 (D.E. 0.4) (Figura 7).

En el análisis de la disminución del puntaje a las 2 semanas y a los 3 meses, realizado por ANOVA de medidas repetidas, se encontró que la diferencia de las medias entre estadios fue significativa: $F(2,22) = 8.05$, $p=0.002$, mientras que al hacer en análisis entre grupos, la diferencia entre las medias no fue estadísticamente significativa: $F(1,11) = 0.02$, $p=0.8$. En el análisis sobre la interacción entre grupo y estadio la diferencia encontrada no fue significativa, $F(2,22) = 0.2$, $p=0.7$.

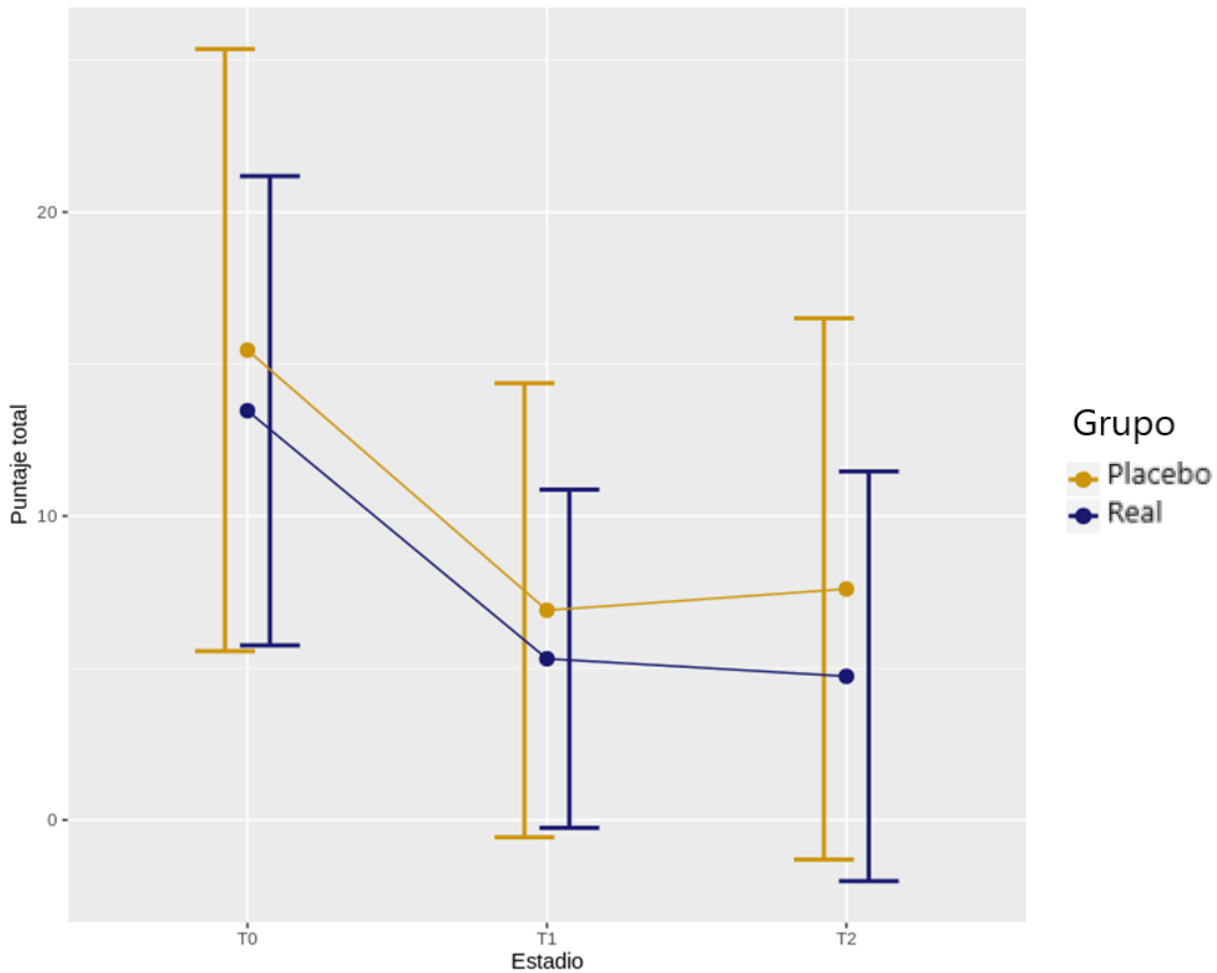
Figura 7. Media y DE de escala visual análoga de apetencia (*Craving*)
Seguimiento a 2 semanas y a 3 meses de la intervención



Seguimiento de los síntomas de depresión y ansiedad a los 3 meses post tratamiento.

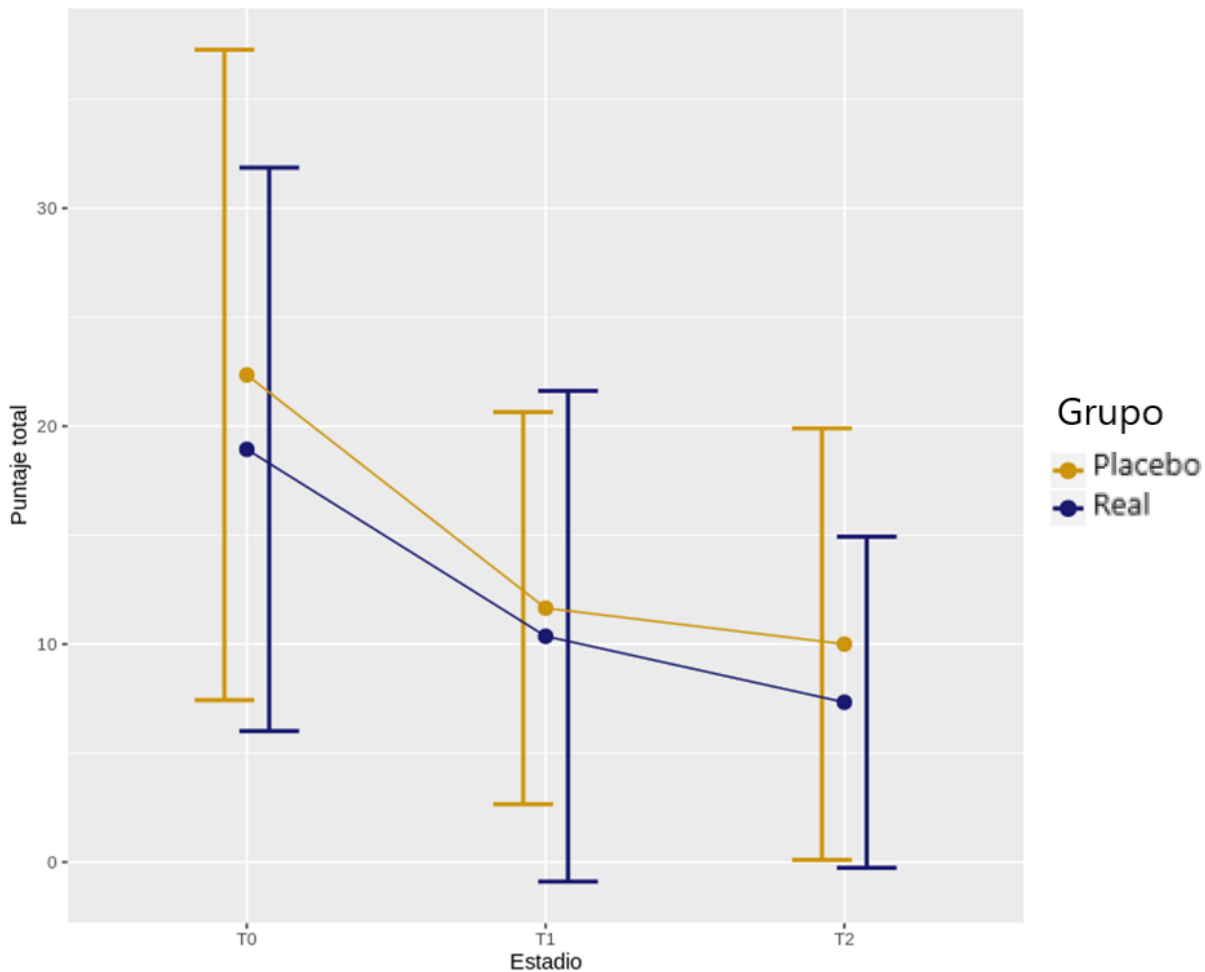
Respecto a los síntomas depresivos las puntuaciones medias en el grupo placebo fueron, en T0: 15.7 (D.E. 10.5), en T1: 7.3 (D.E. 7.4), y en T2: 8 (D.E. 10.2). Respecto al grupo real las medias en T0 fueron: 13.9 (D.E. 7.8), en T1: 5.6 (D.E. 6.1), en T2: 3 (D.E. 3.7) (Figura 8).

Figura 8. Media y DE de escala de Hamilton de Depresión
Seguimiento a 2 semanas y 3 meses de la intervención



En el análisis del seguimiento a 3 meses con ANOVA de medidas repetidas, se encontró que la diferencia entre estadios, que corresponde a una disminución en el puntaje, fue estadísticamente significativa, $F(1.6, 20.2) = 16.4, p < 0.001$. La diferencia entre las medias de los grupos fue menor, pero fue estadísticamente significativa, $F(1, 12) = 6.1, p = 0.03$. En la interacción entre estadio y grupo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la media de los puntajes, $F(1.6, 20.2) = 1.19, p = 0.3$

Figura 9. Media y DE de escala de Hamilton de Ansiedad
Seguimiento a 2 semanas y 3 meses de la intervención



Respecto a los síntomas de ansiedad, las puntuaciones medias en la escala de Hamilton de ansiedad fueron en el grupo placebo: en T0: 24.7 (D.E. 13.9), en T1: 14.8 (D.E. 9.1), T2: 10.7 (D.E. 11.2). Respecto al grupo real las medias en T0 fueron: 22.5 (D.E. 13.9), en T1: 11.9 (D.E. 13), en T2: 6.6 (D.E. 6.5) (Figura 9).

En el análisis de seguimiento a 3 meses, se encontró que entre los estadios hubo una diferencia estadísticamente significativa, $F(1, 13.9) = 9.7, p=0.006$. Se encontró también al realizar el análisis entre grupos que la diferencia en las medias fue estadísticamente significativa, $F(1, 12) = 12.1, p=0.005$. Al analizar la interacción entre el estadio y el grupo de los sujetos no se encontró una diferencia significativa, $F(1, 13.9) = 1.48, p=0.2$.

Correlación a las 2 semanas entre la apetencia y síntomas depresivos y ansiosos

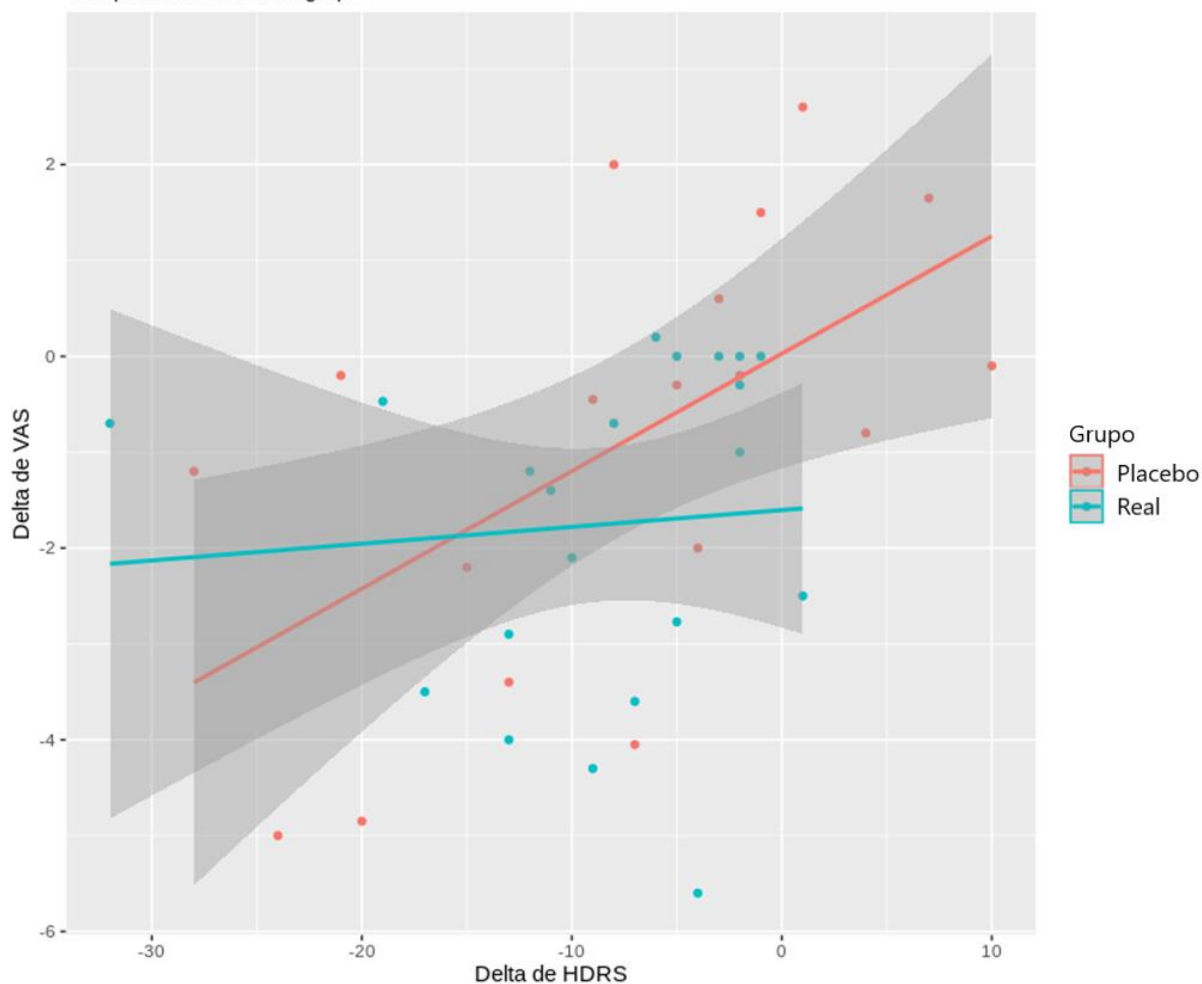
Para el cálculo de la correlación entre los síntomas depresivos y ansiosos se obtuvo la delta entre las puntuaciones basales y las puntuaciones a las 2 semanas tanto para la escala de Hamilton de ansiedad, como para la escala de Hamilton de depresión, posteriormente se comparó la delta de cada una de estas escalas con la delta entre las puntuaciones basales y a las 2 semanas de la escala visual análoga de la apetencia (VAS)

Con relación a los síntomas depresivos, en la tabla 9 se detallan los resultados de la delta entre las 2 mediciones tanto para el HDRS como para el VAS, en ambos grupos. Los resultados se grafican en la Figura 10 con la línea de regresión y los intervalos de confianza en ambos grupos.

Tabla 9. Delta en HDRS y VAS en ambos grupos.

Grupo	Delta HDRS	Delta VAS	Grupo	Delta HDRS	Delta VAS
EMTr	-7	-3.6	Placebo	-3	6.3
EMTr	-13	2.2	Placebo	0	5.36
EMTr	-13	-2.9	Placebo	-3	0.6
EMTr	-5	-2.77	Placebo	-8	2
EMTr	-19	-0.47	Placebo	-13	-3.4
EMTr	0	-10	Placebo	4	-0.8
EMTr	-2	-1	Placebo	-5	-0.3
EMTr	-3	0	Placebo	-21	-0.2
EMTr	-6	0.2	Placebo	-20	-4.85
EMTr	-17	-3.5	Placebo	-7	-4.05
EMTr	1	-2.5	Placebo	7	1.65
EMTr	0	-4	Placebo	-1	1.5
EMTr	-1	0	Placebo	-24	-5
EMTr	-32	-0.7	Muestra	20	20
EMTr	-5	0	Media	-7.23	-0.09
EMTr	-12	-1.2	DE	9.69	3.59
EMTr	-10	-8.4			
Muestra	25	25			
Media	-8.47	-2.27			
DE	8.61	3.10			

Figura 10. Delta de puntuaciones totales de HDRS y VAS
Comparación de ambos grupos



Al realizar el análisis de correlación lineal, se encontró en el grupo de EMTr una correlación débil, que no es estadísticamente significativa ($r = 0.31$, $p=0.16$). Para el grupo Placebo, se encontró una correlación positiva moderada ($r = 0.61$, $p=0.006$), que corresponde a una disminución en la puntuación del HDRS con relación a una disminución en el VAS.

Respecto a la correlación con los síntomas de ansiedad, los resultados de la delta para el HARS y el VAS en ambos grupos se plasman en la tabla 10, también se grafican los resultados con la línea de regresión e intervalos de confianza en la figura 11. En el análisis estadístico se encontró una correlación débil y no significativa entre la delta de los puntajes del HARS con los del VAS en el grupo real ($r = 0.16$, $p=0.5$), de forma similar en el grupo placebo se encontró una correlación débil y no significativa ($\rho = 0.36$, $p=0.24$).

Figura 11. Delta de puntuaciones totales de HARS y VAS
Comparación de ambos grupos

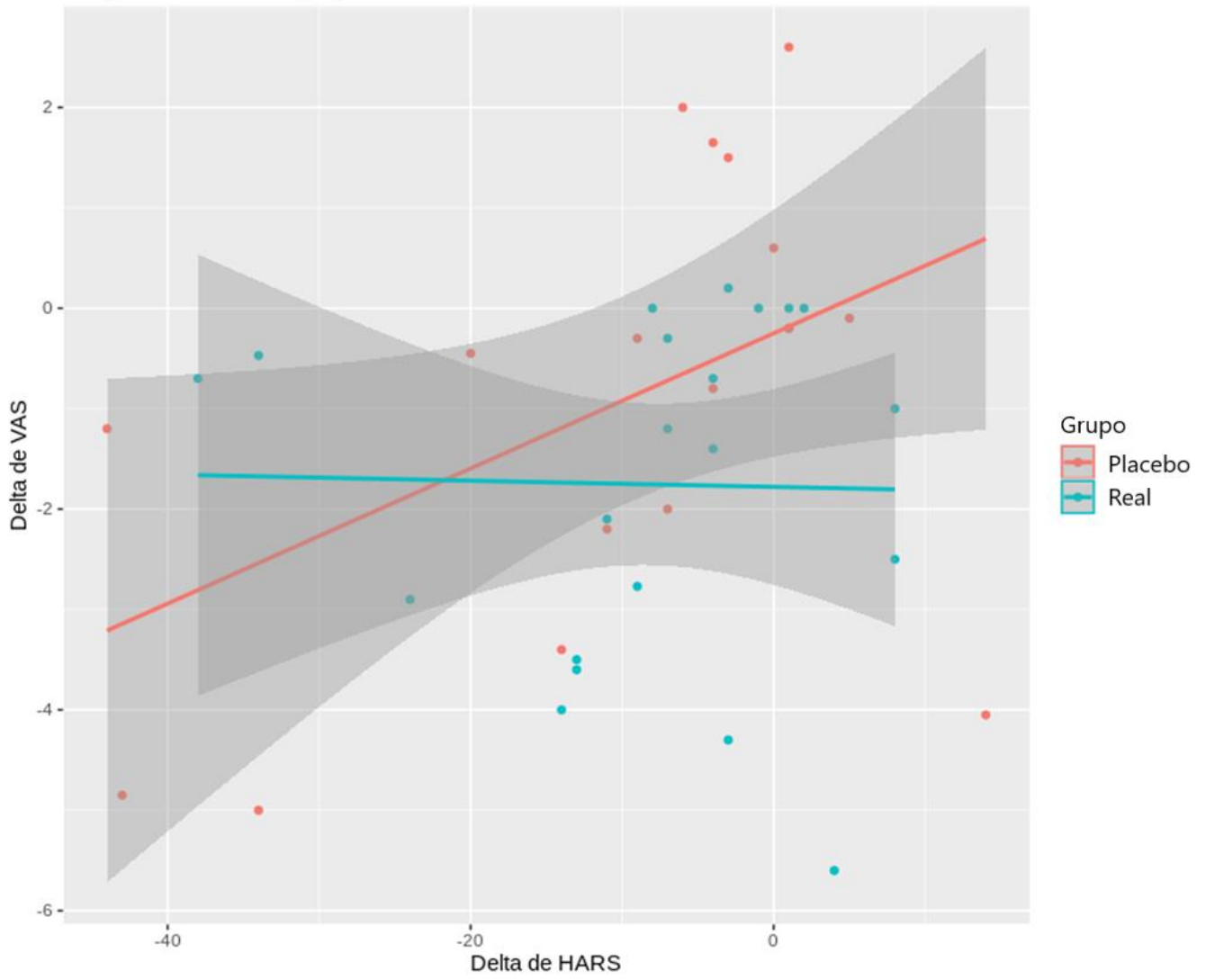


Tabla 10. Delta en HARS y VAS en ambos grupos a las 2 semanas.

Grupo	Delta HARS	Delta VAS	Grupo	Delta HARS	Delta VAS
EMTr	-13	-3.6	Placebo	0	6.3
EMTr	-14	2.2	Placebo	-19	5.36
EMTr	-24	-2.9	Placebo	0	0.6
EMTr	-9	-2.77	Placebo	-6	2
EMTr	-34	-0.47	Placebo	-14	-3.4
EMTr	0	-10	Placebo	-4	-0.8
EMTr	8	-1	Placebo	-9	-0.3
EMTr	2	0	Placebo	1	-0.2
EMTr	-3	0.2	Placebo	-43	-4.85
EMTr	-13	-3.5	Placebo	14	-4.05
EMTr	8	-2.5	Placebo	-4	1.65
EMTr	8	-4	Placebo	-3	1.5
EMTr	-1	0	Placebo	-34	-5
EMTr	-38	-0.7	Muestra	20	20
EMTr	-8	0	Media	-9.3	-0.09
EMTr	-7	-1.2	DE	15.25	3.59
EMTr	-27	-8.4			
Muestra	25	25			
Media	-9.7	-2.27			
DE	14.22	3.1			

Correlación a los 3 meses entre apetencia y síntomas depresivos y ansiosos

Posteriormente se realizó el análisis a los 3 meses de haber recibido el tratamiento con EMTr en ambos grupos. Debido a que para esta medición ambos grupos habían recibido el tratamiento real y a que las medias y las líneas de regresión se comportaron de forma muy similar, se analizaron ambos grupos en conjunto para evaluar la correlación entre los síntomas depresivos y ansiosos con la apetencia.

Para los síntomas depresivos los resultados de la delta en el HDRS y en el VAS para cada sujeto se describen en la tabla 11, junto con la media y desviación estándar para ambas escalas, estos resultados se grafican en la figura 12, junto con la línea de regresión y el intervalo de confianza al 95%. Estos resultados mostraron un índice de correlación intermedio, estadísticamente significativo ($r = 0.61, p=0.01$), que corresponde a un aumento en la diferencia de los puntajes del HDRS en relación con un aumento en la diferencia del VAS.

Respecto a los síntomas de ansiedad, la delta de las puntuaciones para el HARS y el VAS en cada sujeto se plasman en la tabla 12, los resultados se grafican junto a la línea de regresión e intervalo de confianza al 95% en la figura 13. En el análisis estadístico estos resultados mostraron una correlación de moderada a fuerte, estadísticamente significativa ($r=0.7$, $p=0.01$), que sugiere una relación en el incremento en la delta de los puntajes basales y a los 3 meses del HARS y del VAS.

Tabla 11. Delta en HDRS y VAS en ambos grupos a 3 meses

Delta HDRS	Delta VAS
-7	-0.3
0	-0.2
-24	-10
-29	-5
-15	-2.9
-4	-10
-5	0
-7	0
-21	-5
0	-2.2
-1	0
-14	-1.3
-25	-10
-12	-8
n= 15	n= 15
$\bar{x}=-10.5$	$\bar{x}=-3.07$
DE=9.8	DE=3.71

Tabla 12. Delta en HARS y VAS en ambos grupos a 3 meses.

Delta HARS	Delta VAS
-5	-0.3
-2	-0.2
-54	-10
-37	-5
-24	-2.9
-3	-10
-2	0
9	0
-24	-5
11	-2.2
-1	0
-9	-1.3
-26	-8
-33	-10
n= 15	n= 15
$\bar{x}=-14.3$	$\bar{x}=-3.9$
DE=18.9	DE=4

Figura 12.

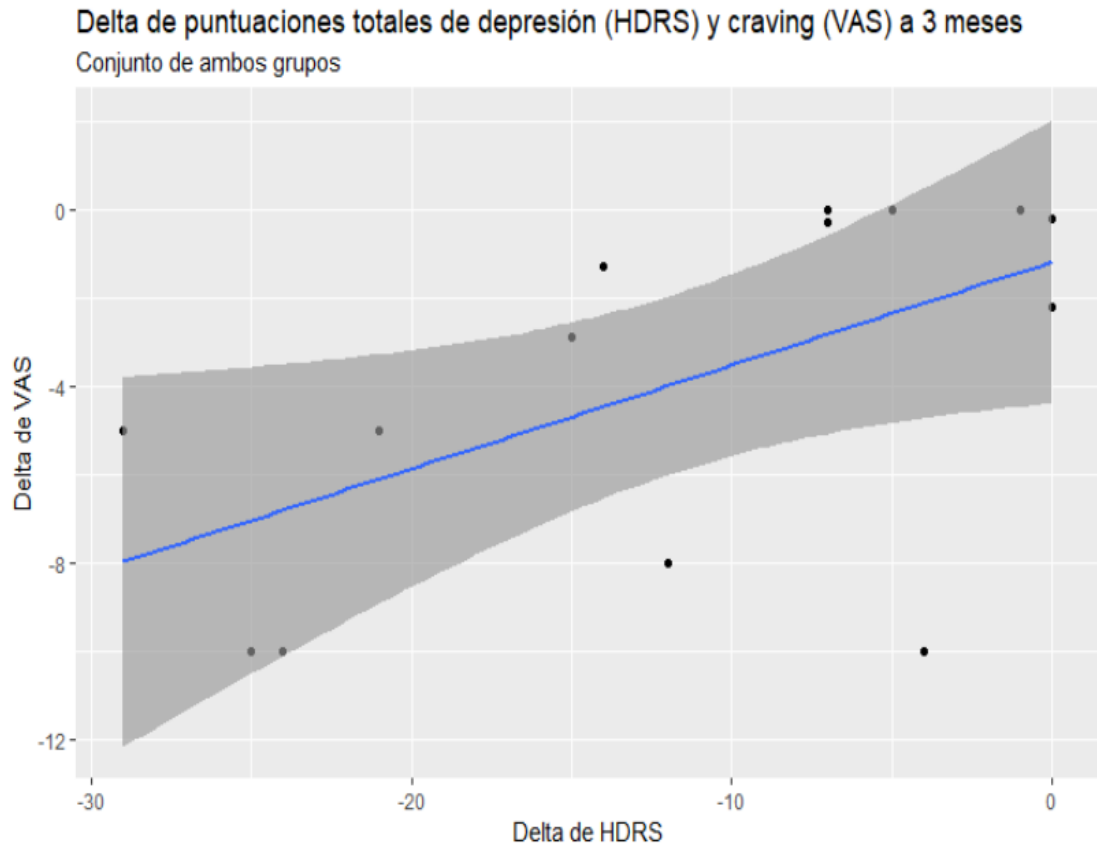
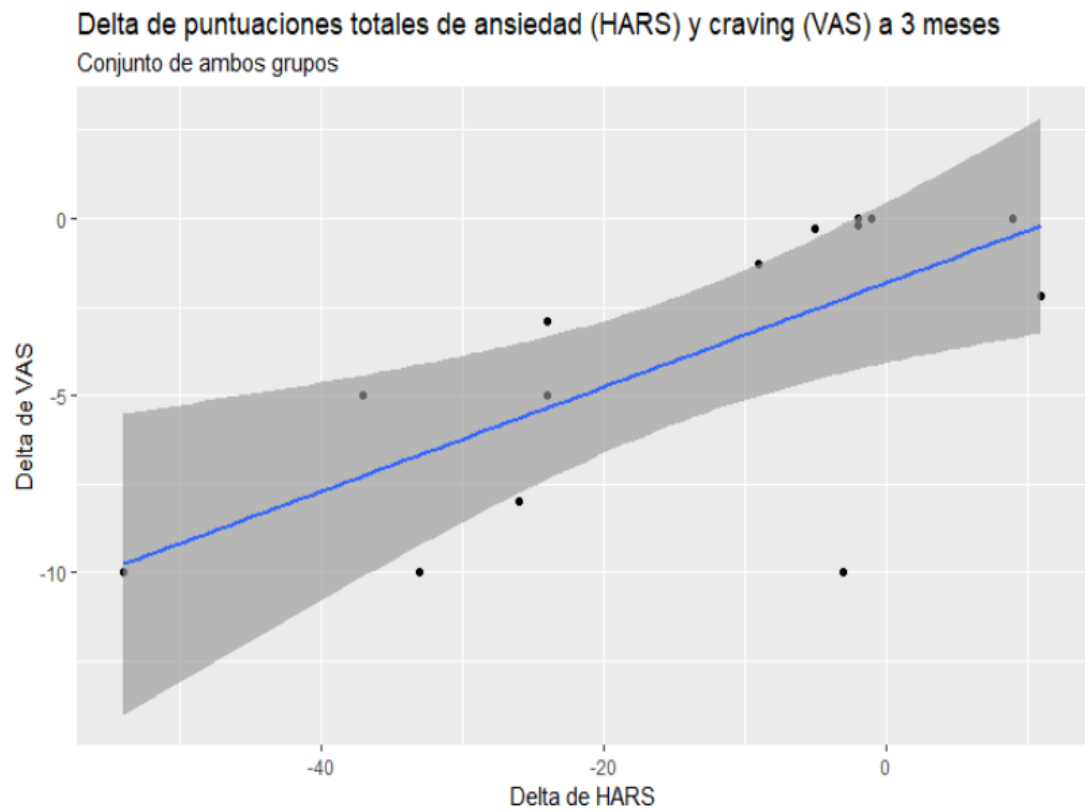


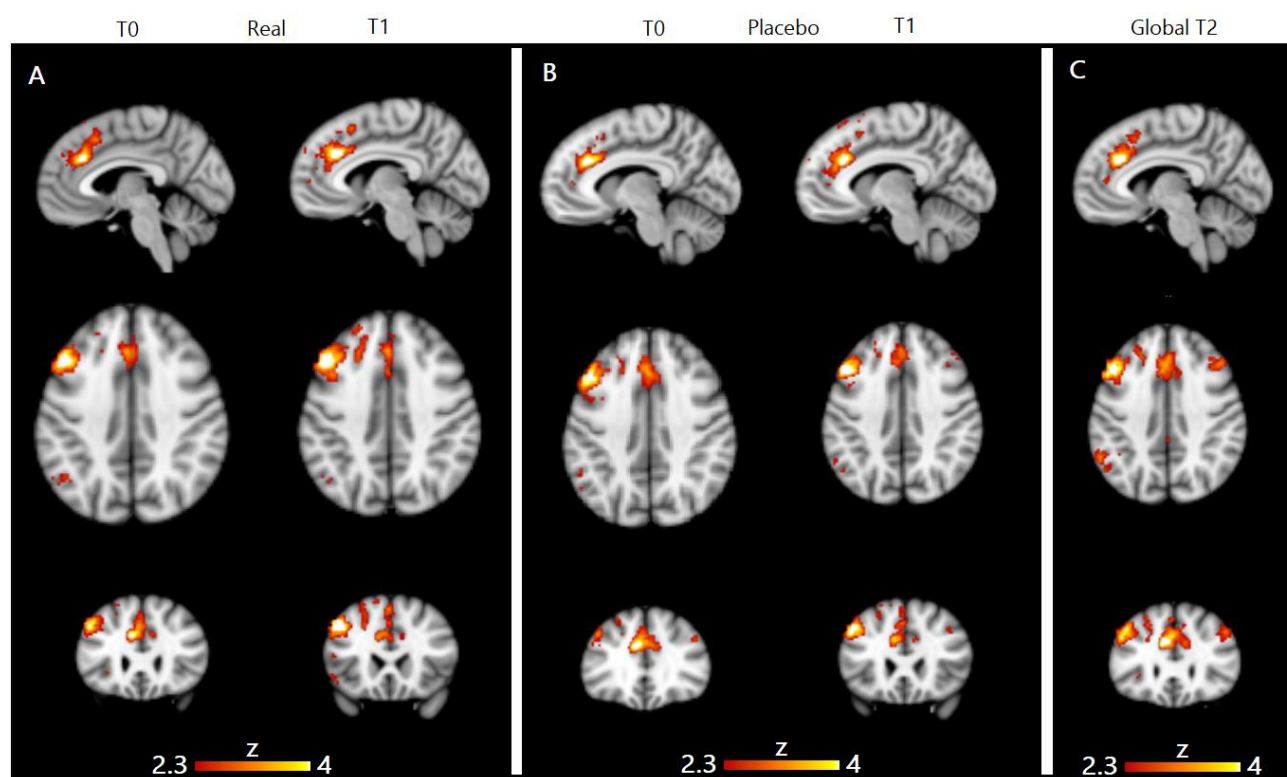
Figura 13.



Resultados de neuroimagen

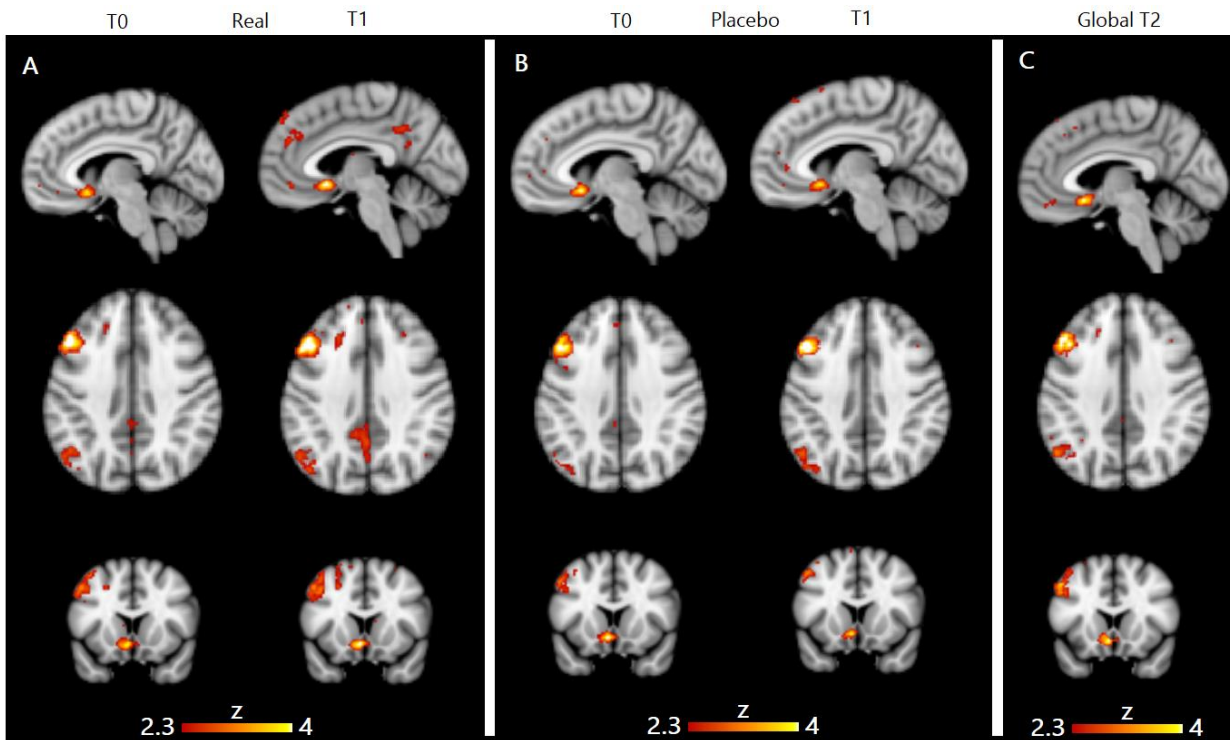
Para el análisis de conectividad funcional se realizó primero un análisis de correlación entre las regiones de interés, los mapas de conectividad media entre cada par de semillas se encuentran de la tabla 14 a 17, donde se muestran para cada grupo la conectividad basal (T0), a las 2 semanas (T1) y la conectividad global a los 3 meses (T2). Para evaluar cambios entre grupos y entre fases se realizó la prueba ANOVA para evaluar diferencia entre las medias, después se realizó un análisis de efectos mixtos por modelo general lineal para ver si las variables de estadio y grupo contribuían de manera importante a los cambios en la conectividad.

Figura 14. Mapas de conectividad media entre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y corteza del cíngulo anterior izquierdo



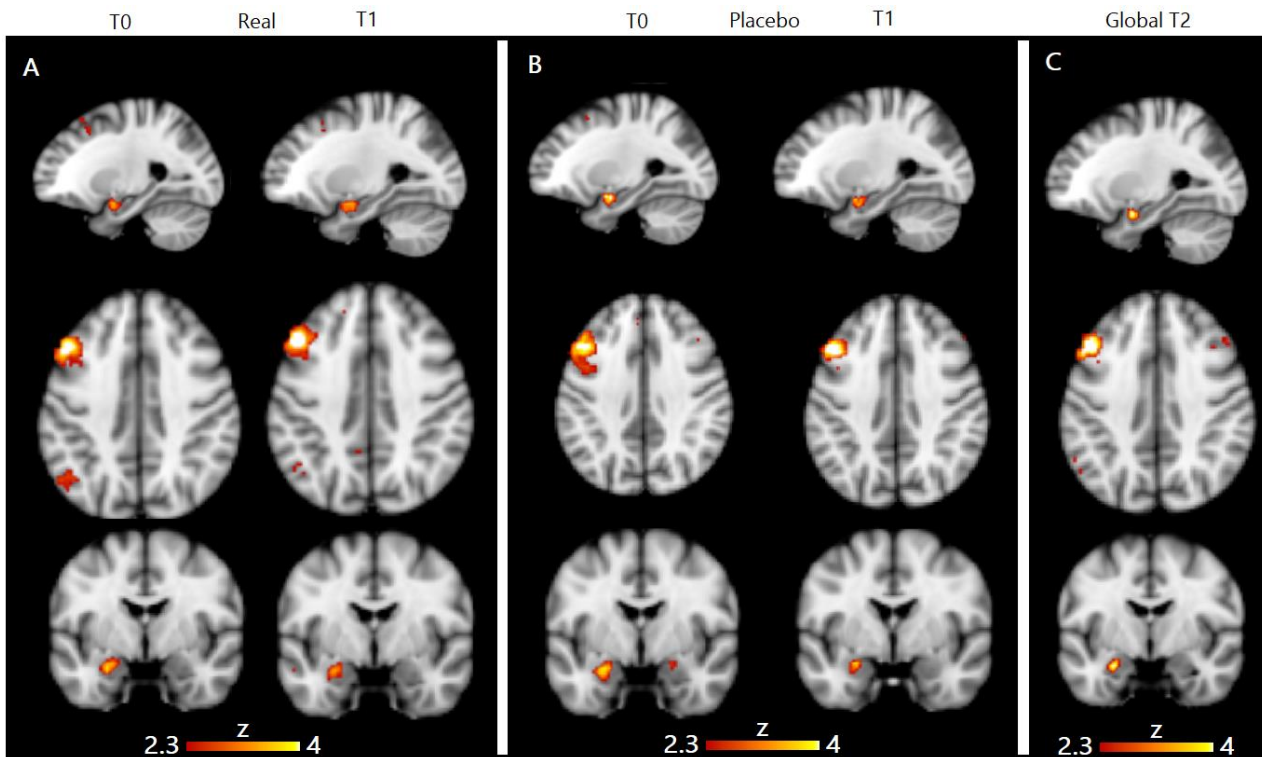
A. Grupo real T0 y T1. **B.** Grupo placebo T0 y T1. **C.** Ambos grupos a 3 meses (T2)

Figura 15. Mapas de conectividad media entre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y la corteza subgenua izquierda



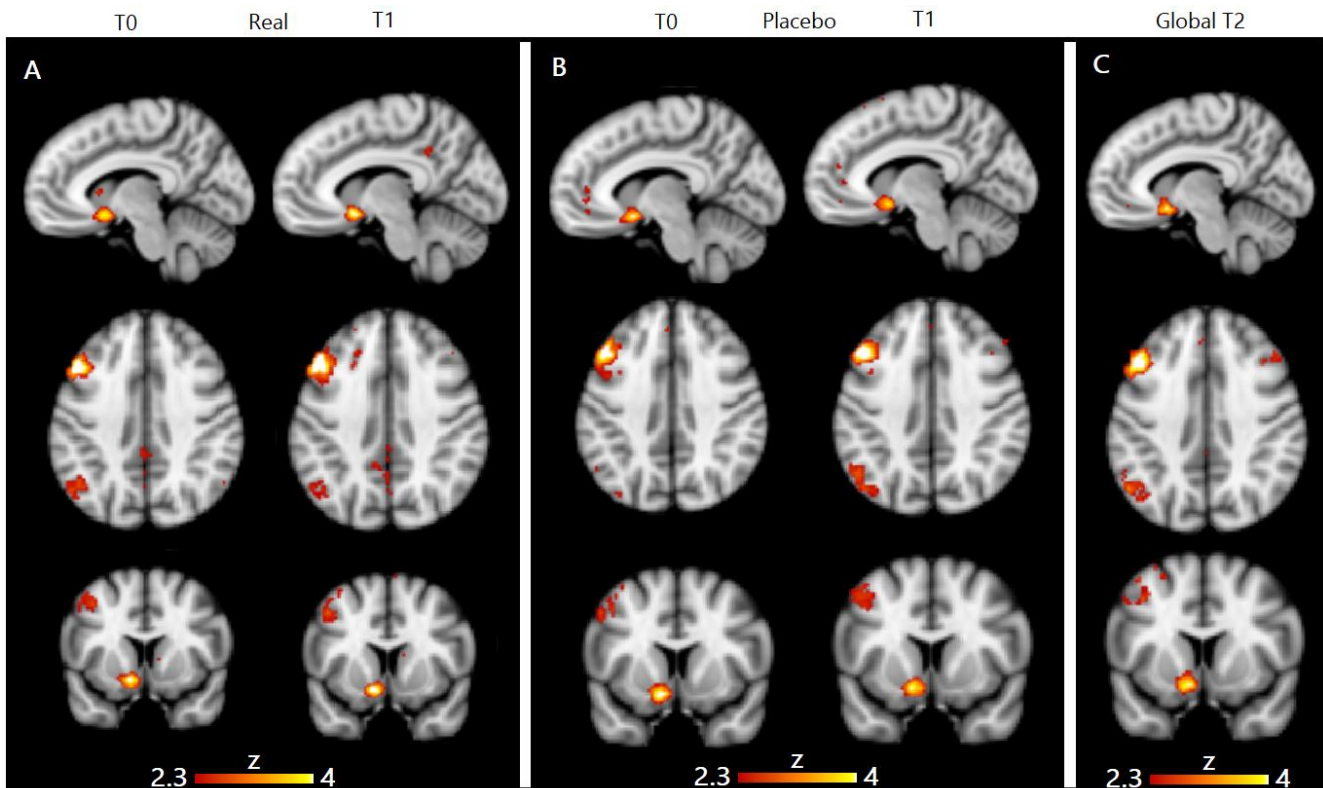
A. Grupo real T0 y T1. B. Grupo placebo T0 y T1. C. Ambos grupos a 3 meses (T2)

Figura 16. Mapas de conectividad media entre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y la amígdala izquierda



A. Grupo real T0 y T1. B. Grupo placebo T0 y T1. C. Ambos grupos a 3 meses (T2)

Figura 17. Mapas de conectividad media entre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y la el estriado ventral izquierdo



A. Grupo real T0 y T1. **B.** Grupo placebo T0 y T1. **C.** Ambos grupos a 3 meses (T2)

Respecto a los resultados de conectividad a 2 semanas, los resultados se muestran en la tabla 13. Entre la CPFDL izquierda y el cíngulo anterior, no se aprecian diferencias importantes en las medias de conectividad entre estadios o entre grupos. Entre la CPFDL izquierda y la corteza subgenual, el grupo placebo tiene básicamente una disminución en la conectividad la cual no es significativa. Entre la CPFDL-I y la amígdala hubo una ligera disminución en la conectividad tras el tratamiento, sin significancia estadística. Hubo una ligera disminución en la conectividad entre IdIPFC y el estriado ventral izquierdo tras el tratamiento en el grupo real, sin significancia estadística. Por último, se encontró muy ligera disminución en la conectividad entre IdIPFC y rdIPFC tras el tratamiento en el grupo real, sin significancia estadística.

Tabla 13, cambios en la conectividad entre pares de semillas a las 2 semanas (T0-T1)

Áreas	ANOVA estadio F (p)	ANOVA grupo F (p)	LME - β de estadio (valor p)	LME - β de grupo (valor p)
ldIPFC-ACC	0.477 (p=0.492)	0.007 (p=0.935)	0.0473 (p=0.4395)	0.009 (p=0.8997)
ldIPFC-c.sugenua	0.837 (p=0.363)	2.356 (p=0.129)	0.0045 (p=0.9260)	-0.1238 (p=0.0912)
ldIPFC-amígdala	1.457 (p=0.231)	0.017 (p=0.895)	-0.0212 (p=0.7349)	0.0442 (p=0.5153)
ldIPFC-estriado ventral	0.045 (p=0.833)	0.929 (p=0.338)	-0.0408 (p=0.4649)	-0.0808 (p=0.2453)
ldIPFC-rldIPFC	0.127 (p=0.722)	0.600 (p=0.441)	-0.0325 (p=0.8392)	-0.0042 (p=0.9627)

ldIPFC=corteza prefrontal dorsolateral (l=izquierda, r=derecha); ACC=Cíngulo anterior rostral;

Los resultados de los cambios en conectividad de la fase inicial a los 3 meses se realizaron analizando ambos grupos en conjunto, debido a que en esta medición ambos grupos se encontraban ya en fase abierta y habían recibido el mismo tratamiento con EMTr. Los resultados se muestran similares a los encontrados en la medición a las 2 semanas, sin cambios importantes de conectividad entre las regiones evaluadas después del tratamiento de mantenimiento por 3 meses.

Tabla 14, cambios en la conectividad entre pares de semillas a los 3 meses (T0-T2)

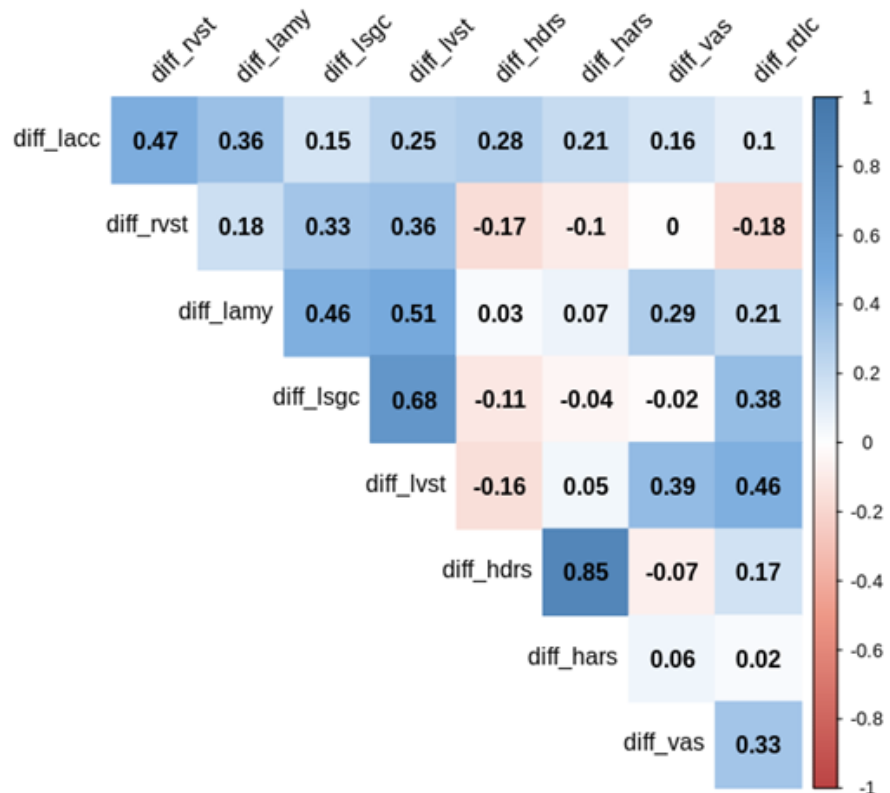
Áreas	ANOVA estadio F (p)	LME - β de estadio (valor p)
ldIPFC-ACC	0.021 (p=0.887)	-0.0325 (p=0.7133)
ldIPFC-c.sugenua	0.001 (p=0.98561)	0.0373 (p=0.5565)
ldIPFC-amígdala	3.306 (p=0.0798)	-0.0688 (p=0.2536)
ldIPFC-estriado ventral	0.063 (p=0.803)	-0.0085 (p=0.8934)
ldIPFC-rldIPFC	0.972 (p=0.333)	0.0236 (p=0.8392)

ldIPFC=corteza prefrontal dorsolateral (l=izquierda, r=derecha); ACC=Cíngulo anterior rostral;

Debido a que no se encontraron cambios significativos en la conectividad entre estas regiones a las 2 semanas o 3 meses del tratamiento, se decide realizar un análisis de correlación entre las variaciones en la conectividad entre fases y el cambio en las mediciones clínicas, con el fin de evaluar si a pesar de no haber diferencias evidentes, puede existir un patrón entre el cambio en dichas áreas con cambios clínicos.

Se realiza primero un análisis en la fase cerrada a 2 semanas, tanto para el grupo real como placebo. Si bien se encuentran coeficientes de correlación moderados a altos (Figuras 18 y 19), solamente es significativa la correlación entre los puntajes de Hamilton de depresión y de ansiedad ($p < 0.0001$), lo cual concuerda con los resultados clínicos a las 2 semanas donde se percibe un cambio muy similar en ambas escalas a las 2 semanas.

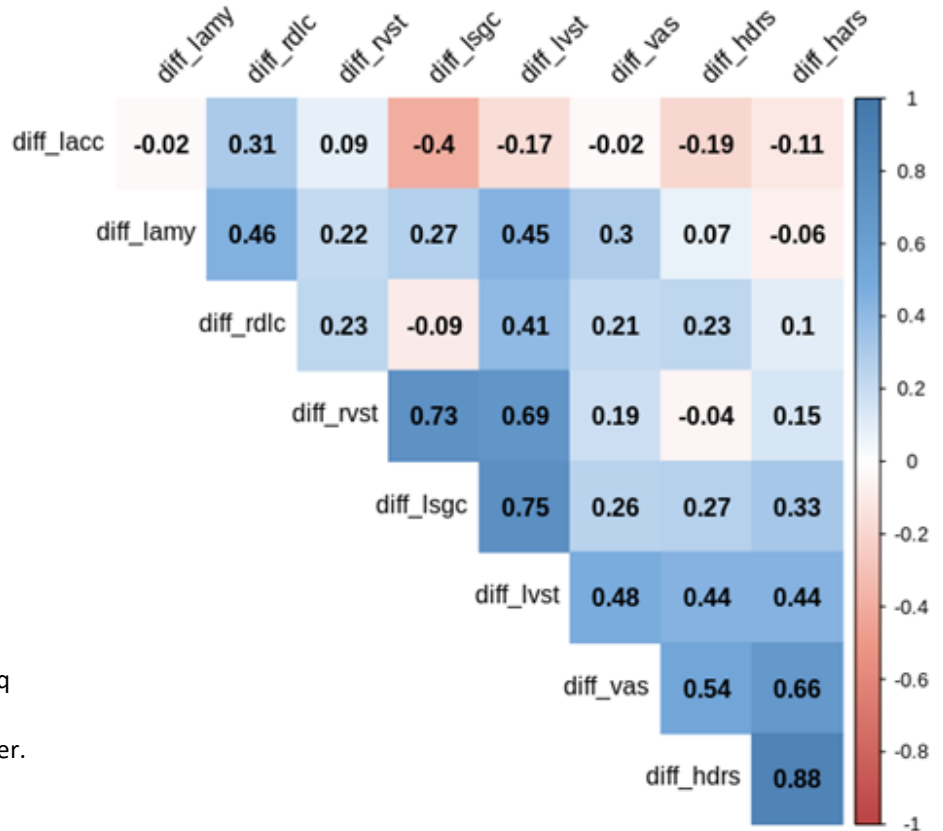
Figura 18, matriz de correlación entre cambios en conectividad y cambios clínicos a las 2 semanas. GRUPO REAL.



Nomenclatura.

- diff_hdrs = delta de depresión,
- diff_hars = delta de ansiedad,
- diff_vas = delta de apetencia,
- diff_lsgc = Δ ldlpfc-c.subgenual,
- diff_lacc = Δ ldlpfc-cíngulo anterior
- diff_lamy = Δ ldlpfc-amygdala,
- diff_lvst = Δ ldlpfc-estriado ventral
- diff_rdlc = Δ left dlpfc-right dlpfc,
- diff_nvst = Δ ldlpfc-estriado ventra

Figura 19, matriz de correlación entre cambios en conectividad y cambios clínicos a las 2 semanas. GRUPO PLACEBO.

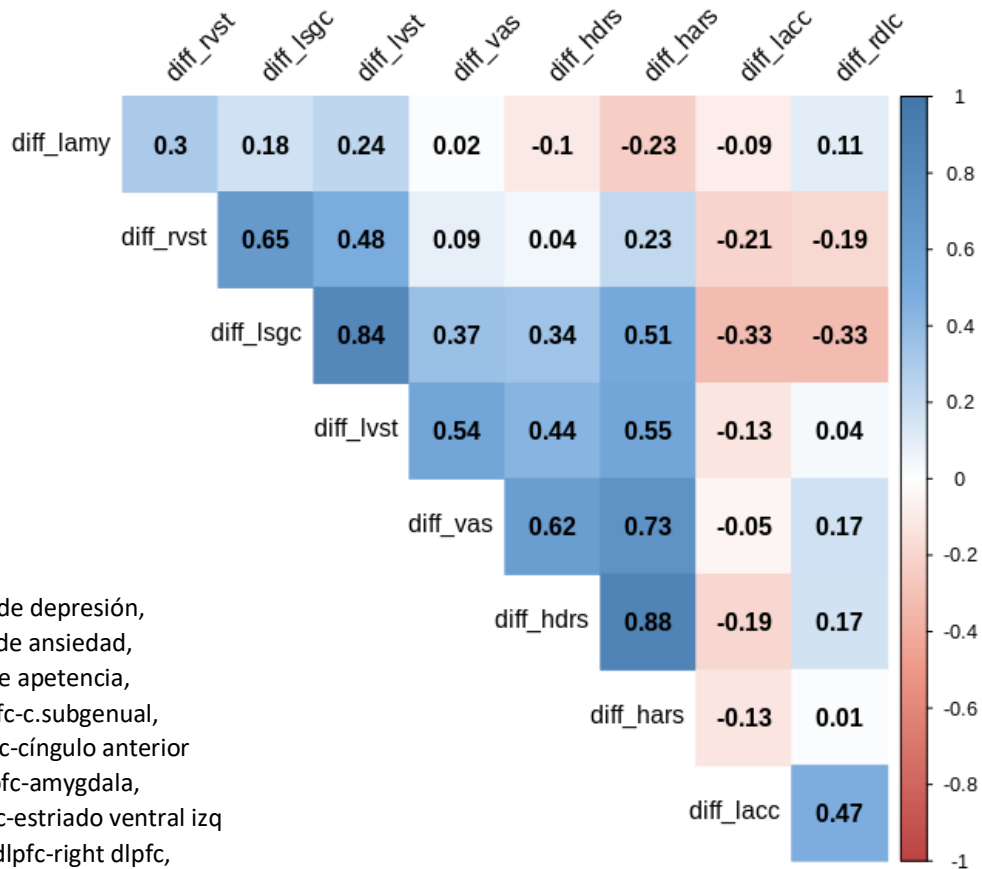


Nomenclatura.

- diff_hdrs = delta de depresión,
- diff_hars = delta de ansiedad,
- diff_vas = delta de apetencia,
- diff_lsgc = Δ ldlpfc-c.subgenua,
- diff_lacc = Δ ldlpfc-cíngulo anterior
- diff_lamy = Δ ldlpfc-amygdala,
- diff_lvst = Δ ldlpfc-estriado ventral izq
- diff_rdlc = Δ left dlpc-right dlpc,
- diff_rvst = Δ ldlpfc-estriado ventral der.

Al realizar el análisis de correlación a los 3 meses en fase abierta, se encontraron algunas correlaciones significativas, entre la disminución de ansiedad con disminución en conectividad entre la CPFDL-I y la corteza subgenua ($r=0.51, p=0.04$). Entre la disminución en la conectividad de la CPFDL-I con el estriado ventral tanto con disminución en la ansiedad ($r=0.55, p=0.03$), como en la apetencia ($r=0.54, p=0.03$) y una correlación moderada y cercana a la significancia estadística con el cambio en depresión ($r=0.44, p=0.07$). Las demás correlaciones moderadas a altas que se encontraron tienen una $p \geq 0.1$ (Figura 20).

Figura 20, matriz de correlación entre cambios en conectividad y cambios clínicos a 3 meses. Fase abierta, ambos grupos.



Nomenclatura.

diff_hdrs = delta de depresión,
 diff_hars = delta de ansiedad,
 diff_vas = delta de apetencia,
 diff_lsgc = Δ ldlpfc-c.subgenual,
 diff_lacc = Δ ldlpfc-cíngulo anterior
 diff_lamy = Δ ldlpfc-amygdala,
 diff_lvst = Δ ldlpfc-estriado ventral izq
 diff_rdlc = Δ left dlpfc-right dlpfc,
 diff_rvst = Δ ldlpfc-estriado ventral der.

Discusión de resultados

Mejoría clínica en fase cerrada (2 semanas)

En la primera fase del estudio, la cual buscaba comparar si había diferencia entre el grupo real y el grupo placebo en las mediciones de apetencia, depresión y ansiedad tras las 2 semanas de tratamiento agudo, se encontró que la medición de apetencia tuvo una reducción en ambos grupos, sin embargo solo la reducción en el grupo que recibió el tratamiento real tuvo significancia estadística. Estos hallazgos concuerdan con la evidencia previa de respuesta en la apetencia por consumo tras el tratamiento con sesiones de EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda ¹¹⁰⁻¹¹⁴.

Respecto a las mediciones de depresión y ansiedad se obtuvo una diferencia importante tras las 2 semanas de tratamiento, la cual fue muy similar en ambos grupos, se planteó entonces la posibilidad de que hubiera un sesgo debido a los pacientes que desde el inicio del tratamiento contaban con niveles bajos o nulos de depresión o ansiedad, por lo cual se analizó por separado a los sujetos que desde el inicio tuvieron puntuaciones moderadas a altas de depresión y ansiedad, encontrándose que la reducción a las 2 semanas fue mayor; sin embargo sin mostrar tampoco diferencias entre grupos, e incluso se encontró que la diferencia en la media de los puntajes a las 2 semanas era menor en este subgrupo con alta depresión y ansiedad basal, lo que implica que la respuesta en síntomas depresivos y ansiosos difirió menos entre ambos grupos.

Si bien existe evidencia que respalda la asociación entre el consumo de sustancias y un estado de ánimo depresivo y ansioso ¹¹, y se ha reportado una disminución en tristeza autoreportada¹⁰⁹ y una mejoría en anhedonia¹¹⁴, en nuestro estudio no encontramos una diferencia entre grupos en la medición de depresión o de ansiedad tras las 20 sesiones de EMTr. Probablemente este resultado se obtuvo debido a que la respuesta, en cuanto a los síntomas depresivos y ansiosos, se pudo asociar más al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico que recibieron en conjunto, lo que explicaría la disminución similar en ambos grupos, ya que más del 80% de los pacientes se encontraban con tratamiento farmacológico y psicoterapéutico desde el inicio de la EMTr, y a que la clase de fármacos recibidos y la proporción de los que recibieron psicoterapia fueron similares entre ambos grupos.

Otra explicación de por qué se encontró un efecto de la EMTr en la apetencia pero no en depresión ni ansiedad tras las 2 semanas de fase aguda, es que el tiempo en el que se tomó la medición fue muy corto para ver un efecto de la EMTr en estos síntomas, debido a que el efecto antidepresivo se ha reportado a partir de 3 semanas del inicio del tratamiento¹⁴⁴.

Sin embargo a pesar de que el tratamiento conjunto que recibieron fue similar entre ambos grupos, la diferencia en la apetencia sí fue significativa, encontrándose un efecto de interacción importante entre el grupo y estadio, lo que sugiere que esta diferencia entre grupos puede deberse al efecto del tratamiento con EMTr en el grupo real, lo cual es consistente con la literatura previa donde se ha visto mejoría en la apetencia tras el tratamiento agudo con EMTr, reportándose esta mejoría después de 8 sesiones¹¹⁰, y tras 2 semanas de tratamiento¹¹³.

Mejoría clínica en fase abierta (3 meses)

En la medición a los 3 meses de tratamiento, se analizaron los resultados de todos los grupos en conjunto ya que ambos recibieron la intervención al momento de la medición a los 3 meses, con el objetivo de evaluar el comportamiento en la apetencia, depresión y ansiedad tras las sesiones de mantenimiento con EMTr. Se encontró que la reducción en la medición de apetencia respecto al basal y a las 2 semanas continuó, apreciando una menor puntuación a los 3 meses en el total de la muestra en comparación con las mediciones anteriores.

Respecto a los síntomas de depresión y ansiedad, se encontró que al igual que en la apetencia, a los 3 meses continuó la reducción en el puntaje de estas dos escalas, sin embargo esta reducción fue menos pronunciada que en la apetencia.

Se procedió también a analizar si existían diferencias en el cambio en estas escalas de acuerdo con el grupo en el que iniciaron los sujetos, para ver si el haber recibido primero sesiones placebo pudo influir en la respuesta posterior, sin embargo no se encontraron diferencias entre grupos en este análisis, mostrándose una reducción similar en las escalas clínicas (figuras 8 y 9), lo que es concordante con que a los 3 meses todos los sujetos recibieron las mismas sesiones de EMTr real.

Otro punto importante es que en esta fase abierta se encontró un porcentaje alto de abandono del tratamiento. Quince sujetos del grupo placebo abandonaron el estudio antes de cumplir los 3 meses, de estos, 10 sujetos (66%) lo abandonaron poco antes de terminar la fase de estimulación real, o al poco tiempo de iniciar las sesiones de mantenimiento, los otros 5 sujetos abandonaron el estudio poco antes de cumplir los 3 meses de mantenimiento. Todos los sujetos argumentaron dificultad de tiempo para continuar acudiendo a las sesiones de mantenimiento. Un factor que se considera importante es que los sujetos del grupo placebo que continuaron a los 3 meses, continuaron su tratamiento médico ambulatorio en conjunto con las sesiones de estimulación, mientras que de los que abandonaron el estudio, solo 4 (26%) habían continuado con algún otro tipo de tratamiento farmacológico o psicoterapéutico. Se sabe que el abandono del tratamiento es una situación común en el manejo de las adicciones y puede deberse a diversos factores¹³², entre ellos la edad, sexo, nivel educativo, estado civil, trastornos psiquiátricos comórbidos, además de factores relacionados con el tratamiento como la duración del mismo, el tipo del tratamiento y la motivación al cambio, al evaluar los factores sociodemográficos entre los que abandonaron o continuaron (tabla 3) y la diferencia en las mediciones de depresión, ansiedad y apetencia en sus distintas fases (tabla 4) no se encontraron diferencias importantes, por lo que es posible que la diferencia en el dropout se debiera a menor motivación o satisfacción con el tratamiento, ya sea por diferencia en la fase de motivación al cambio en cada paciente¹³³ y/o por influencia de un tiempo de tratamiento más prolongado, al requerir acudir a tratamiento 5 veces por semana por 4 semanas, con posibles repercusiones sociales y económicas en el individuo, influyendo en esto el no observar los mismos cambios sobre la apetencia que en el grupo real en las primeras semanas.

Correlación entre mejoría en apetencia con mejoría en depresión y ansiedad.

El siguiente paso en el estudio consistió en analizar si existió correlación entre la mejoría en los puntajes de apetencia con el cambio en los puntajes de depresión y ansiedad. Para ello se calculó la delta entre los puntajes basales y a las 2 semanas en cada una de las 3 escalas, y posteriormente se calculó la correlación entre la delta de la escala visual de apetencia con la delta para depresión y ansiedad. Se encontró que en el grupo de EMTr real no hubo correlación entre las deltas de depresión y de ansiedad con las de apetencia, mientras que en el grupo placebo sí se encontró una correlación significativa.

Tras analizar la distribución gráfica de estas deltas y los resultados anteriores entre los cambios en las escalas en cada grupo, se concluye que esta diferencia se debe a que en el grupo placebo el comportamiento de las 3 escalas fue muy similar, con reducción a las 2 semanas y sin diferencia importante entre grupos, probablemente este comportamiento similar en el grupo placebo dependió principalmente de que los sujetos estaban respondiendo de forma similar al tratamiento usual que se les brindó en la consulta externa de la clínica de adicciones (Psicofármacos y psicoterapia grupal), mejorando a la par tanto los síntomas afectivos y ansiosos como la apetencia, lo cual es consistente con lo descrito en la literatura de la respuesta de la apetencia a fármacos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina^{134,135}. Por otro lado, en el grupo real sí se encontró un efecto de la EMTr en la medición de la apetencia pero no en depresión y ansiedad, lo que concuerda con nuestro resultado previo de que como efecto de la EMTr a las 2 semanas solo mejoró la apetencia pero no los síntomas de depresión ni ansiedad. Esto explicaría que en el grupo placebo hubiera correlación entre las 3 escalas mientras en el grupo de EMTr real no, debido a que en este último los puntajes de apetencia parecieron tener efecto por la EMTr pero no los puntajes de depresión ni ansiedad.

Al realizar el análisis a 3 meses se encontró que la disminución en los puntajes de depresión y ansiedad sí tuvieron una correlación importante con la disminución en los puntajes de apetencia, esto contrasta con lo encontrado a las 2 semanas, donde la mejoría en la apetencia no tuvo correlación con los cambios en los puntajes de depresión o ansiedad, tomando en cuenta que el tratamiento en conjunto de los participantes se mantuvo igual para el 80% de los que llegaron a los 3 meses, es probable que esta correlación pueda deberse a un efecto añadido de la EMTr sobre el tratamiento farmacológico habitual que recibieron los pacientes, lo cual es concordante con bibliografía previa donde se ha evaluado que el efecto terapéutico de la EMTr sobre la depresión puede observarse a partir de la cuarta semana de tratamiento¹³⁶ y sobre la ansiedad a partir de la tercera a cuarta semana^{137,138}. Lo que apoyaría el hecho de que no se observó cambio en las variables de depresión y ansiedad en las primeras 2 semanas de tratamiento. Sin embargo, al no contar con un grupo de comparación para la medición a los 3 meses no es posible afirmar este efecto añadido.

Conectividad funcional en estado de reposo

Para el análisis de conectividad funcional se realizó primero un análisis de correlación entre las regiones de interés para evaluar cambios entre grupos y entre fases. Al realizar el análisis estadístico de la conectividad entre las regiones seleccionadas se encontraron ligeros cambios sin embargo ninguno significativo para diferencias entre grupos o entre fases a 2 semanas, o a los 3 meses. Posteriormente se evaluó si existía alguna correlación entre los datos clínicos y los de conectividad. En la medición a dos semanas se encontró una correlación intermedia entre los cambios en la apetencia con cambios en la conectividad del estriado ventral con la corteza dorsolateral izquierda en el grupo real, sin embargo, debido a que los cambios en la conectividad de estas áreas fueron pequeños esta correlación no obtuvo significancia estadística. No se apreciaron otros hallazgos a las dos semanas.

A los 3 meses la correlación entre los datos clínicos y de conectividad se encontró una correlación intermedia entre los cambios en el puntaje de ansiedad con disminución en la conectividad entre la corteza subgenual con la CPFDL izquierda. Además de una correlación entre una ligera disminución de la conectividad entre el estriado ventral y la CPFDL izquierda con disminución en los puntajes de apetencia y de ansiedad. Si bien no se encontraron cambios muy evidentes por este método en la conectividad entre estas regiones, estos hallazgos concuerdan con evidencia de que hay un aumento de conectividad basal en sujetos con ansiedad entre la CPFDL, la red de saliencia y áreas mesolímbicas implicadas en la reacción al estrés como la corteza subgenual.

Se ha propuesto que esta mayor conectividad genera una atribución excesiva de afecto negativo que puede dificultar el desacoplamiento de la red de saliencia para redirigir la atención a otros estímulos más adaptativos, por lo que se ha relacionado con el papel que juega la red de saliencia y la carga afectiva negativa en la apetencia^{139,140}. Además, en un estudio reciente se observó de forma similar disminución en la conectividad entre la CPFDL con el estriado ventral y su relación con mejoría en los niveles de ansiedad y depresión¹⁴¹. Estos hallazgos sugieren una posible alteración en circuitos mesocorticolímbicos no evaluados con los métodos aquí descritos, por lo que en estudios futuros convendría realizar análisis de conectividad en otras áreas relacionadas con estos circuitos o por un método distinto como análisis de conectividad basado en grafos para evaluar otras regiones implicadas.

Implicaciones en el tratamiento de dependencia a Cocaína.

El tratamiento de la dependencia a cocaína es un tema complejo ya que las tasas de recaída son altas, existiendo múltiples variables que pueden intervenir en la respuesta terapéutica¹⁴², la evidencia sugiere que el tratamiento integral es la mejor alternativa¹⁴³. En este estudio se encontró que el tratamiento con estimulación magnética transcraneal, agregado a el tratamiento habitual en pacientes con dependencia a cocaína, puede ayudar a disminuir la apetencia a las 2 semanas de tratamiento agudo, lo cual concuerda con evidencia previa^{113,114}.

A las 2 semanas no se encontró un efecto agregado de la EMTr para los síntomas de depresión y ansiedad, y por tanto no hubo correlación a las 2 semanas en las mediciones de apetencia con estas dos entidades. Probablemente esto es debido a que se ha encontrado que el efecto de la EMTr sobre depresión y ansiedad puede apreciarse tras 3 a 4 semanas de iniciado el tratamiento¹³⁶⁻¹³⁸. Este efecto retardado que se ha observado en evidencia previa podría explicar la correlación que se encontró en nuestro estudio entre la mejoría de la apetencia con depresión y ansiedad a los 3 meses del tratamiento, esta correlación sugiere una posible influencia entre estas variables, la cual es apoyada por estudios donde un estado afectivo negativo, en particular depresivo y ansioso puede estar implicado en la apetencia¹¹.

Por tanto estos resultados se suman a la evidencia previa de que la EMTr puede auxiliar en el tratamiento de la apetencia en pacientes con dependencia a cocaína, mostrando también una mejoría en depresión y ansiedad que se correlacionó con la mejoría en la apetencia tras 3 meses de tratamiento de mantenimiento. El análisis de conectividad en las regiones evaluadas no mostró cambios significativos en la conectividad, sin embargo los leves cambios encontrados en la conectividad entre el estriado ventral izquierdo y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda tuvieron correlación con cambios en apetencia y ansiedad, hallazgos que concuerdan con literatura previa¹³⁹⁻¹⁴¹, ya que el circuito mesocorticolímbico está implicado en la regulación emocional y se encuentra afectado en los trastornos adictivos y afectivos.

Nuestros hallazgos sugieren que la disminución en los síntomas depresivos y ansiosos pueden estar relacionados con la mejoría en la apetencia, en particular cuando se recibe un tratamiento integral por 3 meses que incluye psicofármacos, psicoterapia y estimulación magnética transcraneal, obteniendo una disminución importante en estas 3 mediciones clínicas. Además que estos cambios pueden mostrar una correlación con cambios en conectividad funcional en estado de reposo, los cuales requieren un estudio a mayor profundidad para identificar mejor las áreas y redes implicadas.

Alcances y Limitaciones

Si bien actualmente existe evidencia de que la estimulación magnética transcraneal puede disminuir la apetencia en sujetos con dependencia a cocaína, este es el primer estudio doble ciego y aleatorizado que incluyó a más de 40 sujetos en la fase aguda de 20 sesiones, y en evaluar el efecto de mantenimiento hasta 3 meses. Aunque la muestra se considera adecuada hubo un porcentaje importante de abandono a los 3 meses, lo cual se ha observado en otras investigaciones sobre sustancias de abuso. En relación con esto se considera importante a considerar para futuras investigaciones en qué fase del modelo transteórico de motivación al cambio se encuentra el sujeto, debido a que aquellos que se encuentren en una etapa con poca conciencia del problema y motivación al cambio pueden estar más propensos al abandono del tratamiento.

El contar con suficientes participantes y con características demográficas muy similares entre ambos grupos para la fase cerrada del estudio, permitió evaluar el efecto de la estimulación magnética transcraneal sobre la apetencia así como sobre otras variables clínicas como depresión y ansiedad, aportando también información importante sobre la posible relación de estas variables. Otro factor importante por considerar es que al no haber un grupo control para la medición a 3 meses resulta difícil inferir hasta qué grado la EMTr tiene un efecto terapéutico añadido al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico que recibieron los pacientes en la etapa de mantenimiento. Con relación a esto es importante hacer mención que debido a las características de la población de estudio, con un alto porcentaje de abandono, hay una mayor dificultad para reunir una muestra representativa a 3 meses, además, no se contó con grupo control para el mantenimiento a 3 meses debido a cuestiones éticas, ya que implicaría aplazar por 3 meses el tratamiento a los sujetos que estuvieron en el grupo placebo.

Con estos puntos en mente, y por ser al momento el único estudio que evalúa el efecto de la EMTr en la dependencia a cocaína durante un periodo de mantenimiento prolongado y con mediciones seriadas y población homogénea, estos resultados proveen información clínica y de neuroimagen importante para seguir profundizando en el conocimiento de este trastorno.

Otra fortaleza de este estudio es que se pudo realizar una medición de imágenes por resonancia magnética en estado de reposo además de las mediciones clínicas, lo que permite correlacionar los hallazgos clínicos con cambios en las imágenes funcionales, si bien por el método realizado y las regiones seleccionadas a priori no se encontraron diferencias significativas en el análisis estadístico, si hubo hallazgos que sugieren una probable alteración de circuitos mesocorticolímbicos relacionados con el procesamiento del afecto negativo y de la red de saliencia, que han sido implicados en la apetencia y dependencia a sustancias, lo que nos invita a continuar analizando los cambios cerebrales que puede haber tras el tratamiento con EMTr a largo plazo.

Conclusiones

Este es el primer estudio en evaluar el efecto del tratamiento de mantenimiento con EMTr durante 3 meses. Los hallazgos nos muestran que la EMTr aplicada en conjunto con el manejo estándar de adicciones puede ser efectiva para disminuir la apetencia además de los síntomas depresivos y ansiosos comórbidos. Esto es un hallazgo importante debido a la complejidad del tratamiento de los trastornos adictivos por su alta tasa de recaídas.

Estos resultados nos muestran también que se obtiene un mejor efecto tras el tratamiento de mantenimiento durante 3 meses, durante el cual se encontró una relación entre la mejoría en la apetencia con la mejoría en síntomas depresivos y ansiosos. Por último, si bien las modificaciones en la conectividad entre las áreas evaluadas fueron pequeñas, se encontraron cambios que estuvieron correlacionados con cambios clínicos, por lo que es importante seguir profundizando en la correlación entre cambios clínicos y de conectividad en esta población.

Bibliografía

1. American society of addiction medicine. (2011). Public Policy Statement: Definition of Addiction. Retrieved from <https://www.asam.org/resources/definition-of-addiction>
2. Clark, M. (2011) Conceptualising Addiction: How Useful is the Construct?. *International Journal of Humanities and Social Science*, 1(13), 55-64.
3. Iraurgi-Castillo, I. Corcuera-Bilbao, N. (2008). Craving: concepto, medición y terapéutica. *Norte de Salud Mental*, 32, 9–22.
4. The United Nations Office on Drugs and Crime. (2018). World Drug Report 2018. United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9.
5. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de salud. (2017) Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas. Retrieved from <https://www.gob.mx/salud%7Cconadic/acciones-y-programas/encuesta-nacional-de-consumo-de-drogas-alcohol-y-tabaco-encodat-2016-2017-136758>
6. Sadock, B. Sadock, V. (2015). Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry (11th ed., Vol. 1). Baltimore: Williams & Wilkins.
7. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: APA
8. Sayette, M. (2016) The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Annu Rev Clin Psychol*. 12:407-33.
9. Koob, G. Le Moal, M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 24(2):97-129.
10. Baker, T. Piper, M. McCarthy, D. Majeskie, M. Fiore, M. (2004) Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. *Psychol Rev*. 111(1):33-51.
11. McCarthy, D. E., Curtin, J. J., Piper, M. E., & Baker, T. B. (2010). Negative reinforcement: Possible clinical implications of an integrative model. *Substance abuse and emotion*. 1, 15-42
12. Drake, R. Mueser, K. Clark, R. Wallach, M. (1996). The course, treatment, and outcome of substance disorder in persons with severe mental illness. *Am J Orthopsychiatry*. 66(1):42-51.
13. Regier, D. Farmer, M. Rae, D. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264:2511-8.
14. First, M. Gladis, M. (1993). Diagnosis and differential diagnosis of psychiatric and substance use disorders. In: Solomon J, Zimberg S, Shollar E. *Dual diagnosis: evaluation and treatment training and program development*. New York, USA: Plenum Medical.
15. Vitali, M. Sorbo, F. Mistretta, M. Scalese, B. Porrari, R. Galli, D. Coriale, G. Rotondo, C. Solombrino, S. Attilia, M. Interdisciplinary Study Group CRARL - SITAC - SIPaD - SITD – SIPDip. (2018) Dual diagnosis: an intriguing and actual nosographic issue too long neglected. *Riv Psichiatri*. 53(3):154-159
16. Merikangas, K. Mehta, R. Molnar, B. et al. (1998) Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav*. 23: 893-907.
17. Flensburg-Madsen, T. Mortensen, E. Knop, J. Becker, U. Sher, L. Grønbaek, M. (2009) Comorbidity and temporal ordering of alcohol use disorders and other psychiatric disorders: results from a Danish register-based study. *Compr Psychiatry*. 50: 307-14.
18. Krupski, A. West, A. Graves, M. Atkins, D. Maynard, C. et al. (2015) Addressing the clinical needs of problem drug user patients. *J Am Board Fam Med*. 28(5): 605–616.

19. Secretaría de Salud, M. (2008). Encuesta Nacional de Adicciones 2008, Drogas Ilícitas. (Secretaria de Salud, Ed.). México DF.
20. Marín-Navarrete, R., Benjet, C., Borges, G., Nanni-Alvarado, R., Eliosa-Hernández, A., Ayala-Ledesma, M., Fernández-Mondragon, J., & Medina-Mora, M.E. (2013). Comorbilidad de los trastornos por Consumo de Sustancias con Otros Trastornos Mentales en Centros Residenciales de Ayuda-Mutua para la Atención de las Adicciones. *Salud Mental*, 36, 471-479.
21. Marín-Navarrete, R., de la Fuente –Martín, A., Cano-Arrieta, G., Vi-llalobos-Gallegos, L., Bucay-Harari, L., Larios-Chávez, L., & Ambriz- Figueroa, A.K. (2015). Mujeres con Patología Dual: Características Clínicas y de Tratamiento. *Revista Internacional de Investigación en Adicciones*, 1(1), 41-49.
22. Araos, P. Vergara-Moragues, E.González-Saiz, F. Pedraz, M. García-Marchena, N. et al. (2017) Differences in the Rates of Drug Polyconsumption and Psychiatric Comorbidity among Patients with Cocaine Use Disorders According to the Mental Health Service. *J Psychoactive Drugs*. 49(4):306-315
23. Martínez-Gras, I. Ferre Navarrete, F. Pascual Arriazu, J. Peñas Pascual, J. et al. (2016) Psychiatric comorbidity in a sample of cocaine-dependent outpatients seen in the Community of Madrid drug addiction care network. *Adicciones*. 2;28(1):6-18
24. Dakwar, E. Nunes, E. Bisaga, A. Carpenter, K. et al. (2011) A Comparison of Independent Depression and Substance-Induced Depression in Cannabis, Cocaine, and Opioid Dependent Treatment Seekers. *Am J Addict*. 20(5): 441–446.
25. Zubaran, C. Foresti, K. Thorell, M. Franceschini, P. (1992) Anxiety symptoms in crack cocaine and inhalant users admitted to a psychiatric hospital in southern Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 59(4):360-7
26. Glover, G. (2011) Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg Clin N Am*. 22(2): 133–139.
27. Fedota, J. Stein, E. (2015) Resting-state functional connectivity and nicotine addiction: prospects for biomarker development. *Ann N Y Acad Sci*. 1349: 64-82.
28. Wilcox, C. Abbott, C. Calhoun, V. (2018) Alterations in resting-state functional connectivity in substance use disorders and treatment implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. S0278-5846(18)30117-9.
29. Pariyadath, V. Gowin, J. Stein, E. (2016) Resting state functional connectivity analysis for addiction medicine: From individual loci to complex networks. *Prog Brain Res*. 224:155-73.
30. Wang, Y., Zhu, J., Li, Q., Li, W., et al. (2013) Altered fronto-striatal and fronto-cerebellar circuits in heroin-dependent individuals: a resting-state fMRI study. *PLoS One* 8, e58098.
31. Motzkin, J.C., Baskin-Sommers, A., Newman, J.P., et al. (2014) Neural correlates of substance abuse: reduced functional connectivity between areas underlying reward and cognitive control. *Hum. Brain Mapp*. 35, 4282–4292.
32. Cieslik, E. C., Zilles, K., Caspers, S., Roski, C., Kellermann, T. S., Jakobs, O., Langner, R., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). Is there "one" DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. *Cerebral cortex*, 23(11), 2677–2689.
33. Upadhyay, J., Maleki, N., Potter, J., et al. (2010) Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain*. 133, 2098–2114.
34. Zhang, S., & Li, C. R. (2018). Ventral striatal dysfunction in cocaine dependence - difference mapping for subregional resting state functional connectivity. *Translational psychiatry*, 8(1), 119.
35. Zhai, T.Y., Shao, Y.C., Xie, C.M., et al. (2014) Altered intrinsic hippocampus declarative memory network and its association with impulsivity in abstinent heroin dependent subjects. *Behav. Brain Res*. 272, 209–217.

36. Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 565–598.
37. Everitt, B.J., Robbins, T.W., (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci.* 8 (11), 1481–1489.
38. Ekhtiari, H. Nasser, P. Yavari, F. Mokri, A. Monterosso, J. (2016) Neuroscience of drug craving for addiction medicine: From circuits to therapies. *Prog Brain Res.* 223:115-41.
39. Field, M. Marhe, R. Franken, I.H.A. (2014) The clinical relevance of attentional bias in substance use disorders. *CNS Spectr.* 19 (3), 225–230.
40. Sutherland, M.T. McHugh, M.J. Pariyadath, V. Stein, E.A. (2012). Resting state functional connectivity in addiction: lessons learned and a road ahead. *NeuroImage* 62 (4), 2281–2295.
41. Janes, A.C., Farmer, S., Frederick, B., et al. (2014) An increase in tobacco craving is associated with enhanced medial prefrontal cortex network coupling. *PLoS One* 9, e88228.
42. Hobkirk, A. Nichols, T. Foulds, J. Yingst, J. et al. (2017) Changes in resting state functional brain connectivity and withdrawal symptoms are associated with acute electronic cigarette use. *Brain Res Bull.*
43. Yang LZ, Shi, B, Li, H, Zhang, W. (2017) Electrical stimulation reduces smokers' craving by modulating the coupling between dorsal lateral prefrontal cortex and parahippocampal gyrus. *Soc Cogn Affect Neurosci* 12(8): 1296-1302.
44. Wilson, S. Sayette MA. (2015) Neuroimaging craving: urge intensity matters. *Addiction.* 110(2):195-203.
45. Ambrosi, E., Arciniegas, D. B., Madan, A., Curtis, K. N., Patriquin, M. A., Jorge, R. E., Spalletta, G., Fowler, J. C., Frueh, B. C., & Salas, R. (2017). Insula and amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 129–139.
46. Sutherland, M. Carroll, A. Salmeron, B. (2013) Insula's functional connectivity with ventromedial prefrontal cortex mediates the impact of trait alexithymia on state tobacco craving. *Psychopharmacology.* 228(1): 143-155.
47. Davidson C. (2016) Developing Treatments for Stimulant Abuse: A Brief Overview. *East Asian Arch Psychiatry.* 26(2):52-9.
48. Vocci, F. Montoya, I. (2009) Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 22(3): 263–268.
49. Kosten, T. Oliveto, A. Feingold, A. Poling, J. Sevarino, K. et al. (2003) Desipramine and contingency management for cocaine and opiate dependence in buprenorphine maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 70(3):315.
50. Moeller, F. Schmitz, J. Steinberg, J. Green, C. et al. (2007) Citalopram combined with behavioral therapy reduces cocaine use: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 33(3):367.
51. Nuijten, M. Blanken, P. Van de Wetering, B. et al. (2016) Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 387:2226.
52. Grabowski, J. Rhoades, H. Schmitz, J. et al. (2001) Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 21:522.
53. Grabowski, J. Rhoades, H. Stotts, A. et al. (2004) Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 29:969.
54. Mooney, M. Herin, D. Schmitz, J. et al. (2009) Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 101:34.

55. Volkow, N. Fowler, J. Logan, J. et al. (2009) Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA*. 301:1148.
56. Dackis, C. Lynch, K. Yu, E. et al. (2003) Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend*. 70:29.
57. Dackis, C. Kampman, K. Lynch, K. et al. (2005) A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 30:205.
58. Kampman, K. Lynch, K. Pettinati, H. et al. (2015) A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 155:105.
59. Anderson, A. Reid, M. Li, S. et al. (2009) Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 104:133.
60. Dakis, C. Kampman, K. Lynch, K. et al. (2012) A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat*. 43:303.
61. Karamanakos, P. Pappas, P. Stephanou, P. Marselos, M. (2001) Differentiation of disulfiram effects on central catecholamines and hepatic ethanol metabolism. *Pharmacol Toxicol*. 88:106.
62. Carroll, K. Fenton, L. Ball, S. et al. (2004) Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 61:264.
63. Carroll, K. Nich, C. Ball, S. et al. (1998) Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction*. 93:713.
64. George, T. Chawarski, M. Pakes, J. et al. (2000) Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry*. 47:1080.
65. Petrakis, I. Carroll, K. Nich, C. et al. (2000) Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction*. 95:219.
66. Pettinati, H. Kampman, K. Lynch, K. et al. (2008) A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addict Behav*. 33:651.
67. Margolin, A. Kosten, T. Avants, S. et al. (1995) A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 40:125.
68. Montoya, I. Preston, K. Rothman, R. Gorelick, D. (2002) Open label pilot study of bupropion plus bromocriptine for treatment of cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 28: 189–196.
69. Kampman, K. Pettinati, H. Lynch, K. et al. (2013) A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 133:94.
70. Johnson, B. Ait-Daoud, N. Wang, X. et al. (2013) Topiramate for the treatment of cocaine addiction: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 70:1338.
71. Somoza, E. Winship, D. Gorodetzky, C. et al. (2013) A multisite, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of vigabatrin for treating cocaine dependence. *JAMA Psychiatry*. 70:630.
72. Haass-Koffler, C. Leggio, L. Kenna, G. (2014) Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders. *CNS Drugs*. 28(4):343-60.
73. Silagy, C. Lancaster, T. Stead, L. Mant, D. (2004) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev*. 3.
74. Fiore, M. Bailey, W. Cohen, S. et al. (2000) Treating tobacco use and dependence clinical practice guideline. AHRQ Publication No. 00-0032, Department of Health and Human services, Washington DC, USA.
75. Mooney, M. Sofuoglu, M. (2006) Bupropion for the treatment of nicotine withdrawal and craving. *Expert Rev Neurother*. 6(7):965-81.

76. Kampman, K. et al. (2000) Amantadine in the treatment of cocaine-dependent patients with severe withdrawal symptoms. *Am J Psychiatry*. 157:2052–2054.
77. Schmidt, H. Pierce, R. (2010) Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: potential therapeutic targets for craving and addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 1187:35-75
78. Crooks, L. Barker, B. Chang, Hetal. (1984) Magnetic resonance imaging strategies for heart studies. *Radiology* 1984; 153:459–65
79. Pascual-Leone, A. Tormos-Muñoz, J. (2008) Estimulación magnética transcranial: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Revista de Neurología*. 46 (Supl 1): S3-S10.
80. Grisaru, N. Yaroslavsky, U. Abarbanel, J. Lamberg T, Belmaker, R. (1994) Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 4:287–288
81. Becker, J. Shultz, E. Maley, C. (2019) Transcranial Magnetic Stimulation in Conditions Other than Major Depressive Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 28(1):45-52.
82. Fox, Michael D. et al. (2012) Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Targets for Depression Is Related to Intrinsic Functional Connectivity with the Subgenual Cingulate. *Biological Psychiatry*. 72(7):595-603.
83. Health Quality Ontario. (2016) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser*. 16(5): 1–66.
84. Kozel, A. (2018) Clinical Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Posttraumatic Stress Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 41(3):433-446.
85. Bystritsky, A. Kaplan, J. Feusner, J. et al. (2008) A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 69(7):1092–8.
86. Diefenbach, G. Bragdon, L. Zertuche, L. et al. (2016) Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 209(3):222–8.
87. Diefenbach, G. Assaf, M. Goethe, J. et al. (2016) Improvements in emotion regulation following repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 43:1–7.
88. Coles, A. Kozak, K. George, T. (2018) A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *Am J Addict*. 27(2):71-91.
89. Eichhammer, P. Johann, M. Kharraz, A. et al. (2003) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry*; 64:951–953.
90. Amiaz, R. Levy, D. Vainiger, D. et al. (2009) Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*. 104:653–660.
91. Rose, J. McClernon, F. Froeliger, B. et al. (2011) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes. *Biol Psychiatry*. 70:794–799.
92. Wing, V. Bacher, I. Wu, B. et al. (2012) High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res*. 139:264–266.
93. Li, X. Hartwell, K. Owens, M. et al. (2013) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry*. 73:714–720.
94. Dieler, A. Dresler, T. Joachim, K. et al. (2014) Can intermittent theta burst stimulation as add-on to psychotherapy improve nicotine abstinence? Results from a pilot study. *Eur Addict Res*. 20:248–253.
95. Prikryl, R. Ustohal, L. Kucerova, H. et al. (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 49:30–35.

96. Dinur-Klein, L. Dannon, P. Hadar, A. et al. (2014) Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 76:742–749.
97. Pripfl, J. Tomova, L. Rieckens, I. et al. (2014) Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain Stimul*. 7:226–233.
98. Trojak, B. Meille, V. Achab, S. et al. (2015) Transcranial magnetic stimulation combined with nicotine replacement therapy for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Brain Stimul*. 8:1168–1174.
99. Li, X. Du, L. Sahlem, G. et al. (2017) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*. 174:98–105.
100. Mishra, B. Nizamie, S. Das B, et al. (2010) Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: A placebo-controlled study. *Addiction*. 105:49–55.
101. Hoppner, J. Broese, T. Wendler, L. et al. (2011) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry*. 12:57–62.
102. Herremans, S. Baeken, C. Vanderbruggen, N. et al. (2012) No influence of one right-sided prefrontal HF-rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: Results of a naturalistic study. *Drug Alcohol Depend*. 120:209–213.
103. Herremans, S. Vanderhasselt, M. De Raedt, R. et al. (2013) Reduced intra-individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS session. *Alcohol*. 48:552–557.
104. Ceccanti, M. Inghilleri, M. Attilia, M. et al. (2015) Deep TMS on alcoholics: Effects on cortisol levels and dopamine pathway modulation. A pilot study. *Can J Physiol Pharmacol*. 93:283–290.
105. Girardi, P. Rapinesi, C. Chiarotti, F. et al. (2015) Add-on deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in patients with dysthymic disorder comorbid with alcohol use disorder: A comparison with standard treatment. *World J Biol Psychiatry*. 16:66–73.
106. Herremans, S. Van Schuerbeek, P. De Raedt, R. et al. (2015) The impact of accelerated right prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cue-reactivity: An fMRI study on craving in recently detoxified alcohol-dependent patients. *PLoS ONE*. 10:e0136182.
107. Mishra, B. Praharaj, S. Katshu, M. et al. (2015) Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: A randomized double-blind study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 27:e54–e59.
108. Addolorato, G. Antonelli, M. Cocciolillo, F. et al. (2017) Deep transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in alcohol use disorder patients: Effects on dopamine transporter availability and alcohol intake. *Eur Neuropsychopharmacol*. 27:450–461.
109. Camprodon, J. Martinez-Raga, J. Alonso-Alonso, M. et al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend*. 86:91–94.
110. Politi, E. Fauci, E. Santoro, A. Smeraldi, E. (2008) Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. *Am J Addict*. 17(4):345-6.
111. Terraneo, A. Leggio, L. Saladini, M. et al. (2016) Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 26:37–44.
112. Bolloni, C. Panella, R. Pedetti, M. et al. (2016) Bilateral transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cocaine intake: A pilot study. *Front Psychiatry*. 7:133.

113. Rapinesi, C. Del Casale, A. Di Pietro, S. et al. (2016) Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neurosci Lett.* 629:43–47.
114. Pettorruso, M. Spagnolo, P. Leggio, L. Janiri, L. et al. (2018) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex may improve symptoms of anhedonia in individuals with cocaine use disorder: A pilot study. *Brain Stimul.* 11(5):1195–1197.
115. Martinez, D. Urban, N. Grasseti, A. Chang, D. et al. (2018) Transcranial Magnetic Stimulation of Medial Prefrontal and Cingulate Cortices Reduces Cocaine Self-Administration: A Pilot Study. *Front Psychiatry.* 16:9:80.
116. Li, X. Malcolm, R. Huebner, K. et al. (2013) Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex transiently increases cue-induced craving for methamphetamine: A preliminary study. *Drug Alcohol Depend.* 133:641–646.
117. Su, H. Zhong, N. Gan, H. et al. (2017) High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for methamphetamine use disorders: A randomised clinical trial. *Drug Alcohol Depend.* 175:84–91.
118. Liu, Q. Shen, Y. Cao, X. et al. (2017) Either at left or right, both high and low frequency rTMS of dorsolateral prefrontal cortex decreases cue induced craving for methamphetamine. *Am J Addict.* 26:776–779.
119. Sahlem, G. Baker, N. George, M. et al. (2017) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) administration to heavy cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 44:47–55.
120. Shen, Y. Cao, X. Tan, T. et al. (2016) 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Heroin Cue Craving in Long-Term Addicts. *Biol Psychiatry.* 1;80(3):e13-4.
121. Feinstein AR. (1985) *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research.* Saunders, Philadelphia.
122. Klein, E. et al. (1999) Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 56(4):315-20.
123. Pascual-Leone, A. Rubio, B. Pallardó, F. Catalá, M. (1996) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 27;348(9022):233-7.
124. Poldrack, R. Baker, CI. Durnez, J. et al. (2017) Scanning the horizon: towards transparent and reproducible neuroimaging research. *Nat Rev Neurosci.* 18(2):115-126.
125. Bagby, M. Ryder, G. Schuller, D. Marshall, M. (2004) The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight?. *Am J Psychiatry.* 161(12):2163-77.
126. Matza, L. Morlock, R. Sexton, C. et al. (2010). Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 19(4): 223–232.
127. Lee, J. W., Brown, E. S., Perantie, D. C., & Bobadilla, L. (2002). A comparison of single-item Visual Analog Scales with a multi-item Likert-type scale for assessment of cocaine craving in persons with bipolar disorder. *Addictive Disorders & Their Treatment,* 1(4), 140-142.
128. Gorgolewski, K., Auer, T., Calhoun, V. et al. The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments. *Sci Data* 3, 160044 (2016).
129. Esteban O, Birman D, Schaer M, Koyejo OO, Poldrack RA, et al. (2017) MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLOS ONE* 12(9): e0184661.

130. Esteban, O., Markiewicz, C.J., Blair, R.W. et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods* 16, 111–116 (2019).
131. Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*, 84, 320–341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.048>.
132. Brorson, H.H., Arnevik, E.A., Rand-Hendriksen, K. & Duckert, F., Drop-out from Addiction Treatment: A Systematic Review of Risk Factors, *Clinical Psychology Review* (2013).
133. DiClemente et al. (1999) Motivation for change: Implications for substance abuse treatment. *Psychological Science*. 1999;10:209–213.
134. Shorter, D., & Kosten, T. R. (2011). Novel pharmacotherapeutic treatments for cocaine addiction. *BMC medicine*, 9, 119. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-119>.
135. Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD002950. DOI: 10.1002/14651858.CD002950.pub3.
136. Kaster, TS. Et al. Trajectories of Response to Dorsolateral Prefrontal rTMS in Major Depression: A THREE-D Study. *Am J Psychiatry*. 2019 May 1;176(5):367-375.
137. Rodrigues, P. A., Zaninotto, A. L., Neville, I. S., Hayashi, C. Y., Brunoni, A. R., Teixeira, M. J., & Paiva, W. S. (2019). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2743–2761.
138. Diefenbach, G., Bragdon, L., Zertuche, L., Hyatt, C., Hallion, L., Tolin, D., . . . Assaf, M. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: A pilot randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 209(3), 222–228.
139. Lerman, C., Gu, H., Loughead, J., Ruparel, K., Yang, Y., & Stein, E. A. (2014). Large-scale brain network coupling predicts acute nicotine abstinence effects on craving and cognitive function. *JAMA psychiatry*, 71(5), 523–530.
140. Kohno, M, et al. (2017) Executive Control and Striatal Resting-State Network Interact with Risk Factors to Influence Treatment Outcomes in Alcohol-Use Disorder. *Front Psychiatry*. Sep 25;8:182. doi: 10.3389/fpsy.2017.00182. ECollection 2017.
141. Du, L., Liu, H., Du, W., Chao, F., Zhang, L., Wang, K., Huang, C., Gao, Y., & Tang, Y. (2018). Stimulated left DLPFC-nucleus accumbens functional connectivity predicts the anti-depression and anti-anxiety effects of rTMS for depression. *Translational psychiatry*, 7(11), 3.
142. Preston, K. L., Vahabzadeh, M., Schmittner, J., Lin, J. L., Gorelick, D. A., & Epstein, D. H. (2009). Cocaine craving and use during daily life. *Psychopharmacology*, 207(2), 291–301.
143. Kleber, H. Weiss, R. Anton, R. et al. (2007) Treatment of patients with substance use disorders, second edition American Psychiatric Association *American Journal of Psychiatry. Part A-VI, Treatment of Cocaine-Related Disorders*, 105-109.
144. O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 62(11), 1208–1216.

Material suplementario

Anexo 1. psicofármacos y psicoterapia recibida por sujeto en ambos grupos

Psicoterapia	Fármaco	Fluoxetina	Citalopram	Paroxetina	Sertralina	Escitalopram	Otro antidepresivo	Topiramato	Pregabalina	Bupropion
(21.1%)	15 (78.9%)	6	2	1	3	1	1	12	0	0
(24.0%)	19 (76.0%)	10	2	0	1	0	3	19	1	1
(18.8%)	34 (64.1%)	16	4	1	4	1	4	31	1	1
Parquetina	Clonazepam	Hidroxicina	Atomoxetina	Oxcarbazepina	Quetiapina	Valproato	Risperidona	Mirtazapina	Otros	
4	1	4	4	1	0	1	1	0	0	
3	0	2	3	1	3	1	0	1	0	
7	1	6	7	2	3	2	1	1	0	

Los resultados muestran el tratamiento recibido por los participantes al inicio del estudio, el cual se mantuvo constante para la mayoría de los pacientes. Se muestra la cantidad de sujetos que recibieron psicoterapia y fármaco, en frecuencia (n) y proporción (%), después se muestra la cantidad de sujetos que recibieron cada antidepresivo.

Anexo 2. Resultados de la medición de apetencia por la escala visual análoga (VAS)

rid	Grupo	Estadio	vas
1	1	T0	1.1
1	1	T1	7.4
2	1	T0	0.3
2	1	T1	0
2	1	T2	0
3	2	T0	5.5
3	2	T1	1.5
3	2	T2	3.3
4	2	T0	1.3
4	2	T1	0.1
4	2	T2	0
5	1	T0	6.4
5	1	T1-4	0.5
6	1	T0	0
6	1	T1	1.5
6	1	T1-4	0
7	2	T0	9

7	2	T1	0.6
7	2	T2	1
8	1	T0	5
8	1	T1	0
8	1	T1-4	0
8	1	T2	0
9	1	T0	3.08
10	1	T0	3.04
10	1	T1	8.4
10	1	T1-4	5
11	2	T0	7.6
11	2	T1	4
12	1	T0	1.3
12	1	T1	1.9
13	1	T0	0
13	1	T1	2
13	1	T1-4	0
14	2	T0	0.4
14	2	T1	2.6
15	2	T0	2.9
15	2	T1	0
16	2	T0	10
16	2	T1	7.23
17	2	T0	0.47
17	2	T1	0
18	1	T0	4.6
18	1	T1	1.2
19	1	T0	0.8
19	1	T1	0
20	2	T0	10
20	2	T1	0
20	2	T2	0
21	2	T0	1
21	2	T1	0
22	1	T0	0.2
22	1	T1	0
22	1	T1-4	0
22	1	T2	0
23	2	T0	0
23	2	T1	0
23	2	T2	0
24	2	T0	0
24	2	T1	0.2
24	2	T2	0
25	2	T0	5

25	2	T1	1.5
25	2	T2	0
26	2	T0	5
26	2	T1	2.5
27	1	T0	10
27	1	T1	5.15
27	1	T1-4	0.52
27	1	T2	0
28	2	T0	6.95
29	2	T0	0
30	1	T0	9.05
30	1	T1	5
30	1	T1-4	2.2
31	2	T0	0
31	2	T1	0
31	2	T2	0
32	2	T0	10
32	2	T1	9.3
32	2	T2	0
33	1	T0	1.35
33	1	T1	3
34	2	T0	0
34	2	T1	0
34	2	T2	0
35	2	T0	0
36	1	T0	2.1
36	1	T1	2
36	1	T1-4	0
36	1	T2	0.3
37	2	T0	3.1
37	2	T1	2.4
38	2	T0	5.4
39	2	T0	0
39	2	T1	0
39	2	T2	0
40	1	T0	7
41	2	T0	6.8
41	2	T1	1.2
41	2	T2	1
42	1	T0	2.1
42	1	T1	0.9
42	1	T1-4	1.7
43	2	T0	4.7
43	2	T1	0.4
43	2	T2	0

45	1	T0	4.8
45	1	T1	2.6
45	1	T1-4	1.3
46	1	T0	1.5
46	1	T1	1.05
46	1	T1-4	0.25
47	1	T0	0.4
47	1	T1	0.2
47	1	T1-4	0
48	2	T0	6.9
48	2	T1	2.9
48	2	T2	0
49	2	T0	0.3
49	2	T1	0
50	1	T0	2.5
50	1	T1	0.5
51	2	T0	3.4
52	1	T0	0.9
52	1	T1	3.5
53	2	T0	3
53	2	T1	1.6
54	2	T0	2.1
54	2	T1	0
54	2	T2	0

Rid= identificador de cada sujeto; grupo:1=placebo, 2=real

Anexo 3. Resultados de la medición de depresión por la escala de Hamilton

<i>rid</i>	Grupo	Estadio	Puntuación
1	1	T0	6
1	1	T1	3
2	1	T0	12
2	1	T1	7
2	1	T1-4	7
2	1	T2	5
3	2	T0	12
3	2	T1	12
3	2	T2	12
4	2	T0	14
4	2	T1	2
4	2	T2	0
5	1	T0	23
5	1	T1-4	4
6	1	T0	2

6	1	T1	1
6	1	T1-4	5
7	2	T0	14
7	2	T1	4
7	2	T2	2
8	1	T0	29
8	1	T1	5
8	1	T1-4	1
8	1	T2	0
9	1	T0	24
10	1	T0	28
10	1	T1	28
10	1	T1-4	6
11	2	T0	13
11	2	T1	6
12	1	T0	10
12	1	T1	7
13	1	T0	22
13	1	T1	14
13	1	T1-4	26
14	2	T0	14
14	2	T1	1
15	2	T0	16
15	2	T1	3
16	2	T0	23
16	2	T1	18
17	2	T0	19
17	2	T1	0
18	1	T0	17
18	1	T1	4
19	1	T0	0
19	1	T1	4
20	2	T0	7
20	2	T1	7
20	2	T2	3
21	2	T0	14
21	2	T1	12
22	1	T0	23
22	1	T1	2
22	1	T1-4	1
22	1	T2	23
23	2	T0	7
23	2	T1	4
23	2	T2	2
24	2	T0	9

24	2	T1	3
24	2	T2	2
25	2	T0	22
25	2	T1	5
25	2	T2	1
26	2	T0	18
26	2	T1	19
27	1	T0	28
27	1	T1	8
27	1	T1-4	5
27	1	T2	4
28	2	T0	22
29	2	T0	2
30	1	T0	7
30	1	T1	0
30	1	T1-4	2
31	2	T0	1
31	2	T1	0
31	2	T2	0
32	2	T0	32
32	2	T1	0
32	2	T2	7
33	1	T0	5
33	1	T1	12
34	2	T0	5
34	2	T1	0
34	2	T2	22
35	2	T0	6
36	1	T0	14
36	1	T1	24
36	1	T1-4	5
36	1	T2	6
37	2	T0	18
37	2	T1	10
38	2	T0	23
39	2	T0	5
39	2	T1	3
39	2	T2	1
40	1	T0	25
41	2	T0	4
41	2	T1	0
41	2	T2	1
42	1	T0	30
42	1	T1	2
42	1	T1-4	3

43	2	T0	17
43	2	T1	8
43	2	T2	7
45	1	T0	21
45	1	T1	6
45	1	T1-4	2
46	1	T0	14
46	1	T1	5
46	1	T1-4	0
47	1	T0	3
47	1	T1	1
47	1	T1-4	0
48	2	T0	17
48	2	T1	4
48	2	T2	1
49	2	T0	3
49	2	T1	1
50	1	T0	7
50	1	T1	3
51	2	T0	20
52	1	T0	1
52	1	T1	2
53	2	T0	20
53	2	T1	9
54	2	T0	20
54	2	T1	10
54	2	T2	2

Rid= identificador de cada sujeto; grupo:1=placebo, 2=real

Anexo 4. Resultados de la medición de ansiedad por la escala de Hamilton de ansiedad

<i>rid</i>	Grupo	Estadio	Puntuación
1	1	T0	26
1	1	T1	26
2	1	T0	26
2	1	T1	17
2	1	T1-4	20
2	1	T2	21
3	2	T0	6
3	2	T1	14
3	2	T2	17
4	2	T0	9
4	2	T1	2
4	2	T2	0

5	1	T0	28
5	1	T1-4	6
6	1	T0	4
6	1	T1	1
6	1	T1-4	9
7	2	T0	30
7	2	T1	3
7	2	T2	4
8	1	T0	38
8	1	T1	4
8	1	T1-4	3
8	1	T2	1
9	1	T0	29
10	1	T0	44
10	1	T1	25
10	1	T1-4	27
11	2	T0	27
11	2	T1	14
12	1	T0	14
12	1	T1	14
13	1	T0	32
13	1	T1	26
13	1	T1-4	20
14	2	T0	34
14	2	T1	20
15	2	T0	28
15	2	T1	4
16	2	T0	36
16	2	T1	27
17	2	T0	37
17	2	T1	3
18	1	T0	21
18	1	T1	7
19	1	T0	14
19	1	T1	10
20	2	T0	12
20	2	T1	12
20	2	T2	9
21	2	T0	16
21	2	T1	24
22	1	T0	22
22	1	T1	23
22	1	T1-4	3
22	1	T2	20
23	2	T0	5

23	2	T1	7
23	2	T2	3
24	2	T0	10
24	2	T1	7
24	2	T2	19
25	2	T0	29
25	2	T1	16
25	2	T2	5
26	2	T0	42
26	2	T1	50
27	1	T0	55
27	1	T1	12
27	1	T1-4	12
27	1	T2	1
28	2	T0	43
29	2	T0	16
30	1	T0	9
30	1	T1	23
30	1	T1-4	4
31	2	T0	1
31	2	T1	0
31	2	T2	0
32	2	T0	38
32	2	T1	0
32	2	T2	5
33	1	T0	9
33	1	T1	5
34	2	T0	8
34	2	T1	0
34	2	T2	25
35	2	T0	2
36	1	T0	12
36	1	T1	17
36	1	T1-4	5
36	1	T2	7
37	2	T0	11
37	2	T1	7
38	2	T0	18
39	2	T0	2
39	2	T1	3
39	2	T2	1
40	1	T0	28
41	2	T0	9
41	2	T1	13
41	2	T2	0

42	1	T0	51
42	1	T1	7
42	1	T1-4	2
43	2	T0	5
43	2	T1	2
43	2	T2	6
45	1	T0	15
45	1	T1	4
45	1	T1-4	1
46	1	T0	25
46	1	T1	5
46	1	T1-4	1
47	1	T0	1
47	1	T1	2
47	1	T1-4	1
48	2	T0	17
48	2	T1	3
48	2	T2	5
49	2	T0	9
49	2	T1	2
50	1	T0	10
50	1	T1	3
51	2	T0	27
52	1	T0	1
52	1	T1	2
53	2	T0	19
53	2	T1	15
54	2	T0	22
54	2	T1	11
54	2	T2	11

Rid= identificador de cada sujeto; grupo:1=placebo, 2=real

Anexo 5. Resultados de conectividad a basal y a las 2 semanas por sujeto.

rid	group	FC_ldlc_lsgacc_t0	FC_ldlc_lsgacc_t1	FC_ldlc_lacc_rostral_t0	FC_ldlc_lacc_rostral_t1	FC_ldlc_lamy_t0	FC_ldlc_lamy_t1	FC_ldlc_lvst_t0	FC_ldlc_lvst_t1	FC_ldlc_rdlc_t0
7	real	0.1762	0.2274	0.2847	0.0708	0.083	0.1714	0.1834	-0.0942	0.44
11	real	0.4021	0.1805	0.4296	0.4701	0.3099	-0.1458	0.5755	0.2689	0.4379
15	real	-0.0354	-0.3108	-0.2921	-0.173	0.0143	-0.0536	0.1497	-0.3238	0.5284
16	real	0.07	0.1499	0.5591	0.6381	0.1847	-0.3889	0.1032	0.0162	0.4094
17	real	0.351	0.2518	0.0417	0.1582	0.0416	0.0191	0.2553	0.1211	0.4486
20	real	0.3495	0.0985	0.0268	0.2111	0.2582	-0.0131	0.2197	-0.3235	1.0877
21	real	0.3933	-0.035	0.2697	0.2722	0.2084	0.1501	0.2291	0.0642	0.8301
23	real	-0.105	-0.0019	-0.0103	0.4924	-0.0658	0.2548	-0.1089	0.2172	0.2983
24	real	-0.1274	-0.1468	0.5005	0.4491	0.1998	0.1947	-0.063	-0.2668	0.4353
25	real	0.0104	0.0093	0.1607	0.3538	-0.0462	-0.0377	0.0357	-0.0409	0.5645
26	real	0.0104	0.0093	0.1607	0.3538	-0.0462	-0.0377	0.0357	-0.0409	0.5645
31	real	0.421	0.8244	0.0937	0.5995	-0.0103	0.7202	0.422	0.7477	0.4705
32	real	0.0391	0.1294	0.0731	-0.1505	-0.0067	0.1093	0.0015	0.2287	0.716
34	real	-0.0028	-0.2366	0.5208	-0.0155	0.1968	-0.0825	0.1264	-0.0958	0.5698
37	real	0.3135	0.0988	-0.0341	-0.0207	0.3914	-0.1221	0.211	0.1332	-0.1712
39	real	0.1341	-0.0552	-0.0671	-0.2055	-0.0016	0.3262	-0.0868	-0.223	0.4233
41	real	0.0857	0.3628	0.2006	-0.0437	-0.0205	-0.0776	0.1563	0.1993	0.6184
43	real	0.0442	0.2009	0.3525	0.2335	0.262	0.2598	0.1115	0.1882	0.7821
48	real	0.1309	0.3748	0.2003	0.1847	0.1172	-0.0586	0.1905	0.4818	0.2625
49	real	0.2585	0.2553	-0.2608	0.2848	0.3349	0.4476	0.1477	0.2584	0.2873
53	real	0.0007	-0.0145	0.0911	0.1441	-0.0561	0.0263	0.0658	0.0324	0.807
54	real	-0.2792	0.3694	0.3171	0.3523	-0.1988	0.0211	-0.1913	0.3236	0.2994
1	Placebo	0.0187	0.1026	0.245	0.1317	0.3551	-0.0234	0.01	0.1295	0.4077
2	Placebo	-0.2006	-0.1713	0.1964	0.2263	-0.1071	-0.0576	-0.3361	-0.0192	0.5614
6	Placebo	-0.3434	0.1163	-0.1255	0.1778	0.4467	-0.2237	-0.1751	0.1158	0.7656
10	Placebo	0.3238	0.2346	0.4094	0.4168	0.1579	-0.1676	0.2566	0.2095	0.2188
12	Placebo	0.1998	0.0515	0.5203	0.1432	0.3615	0.3469	0.453	-0.2936	1.0973
13	Placebo	0.1193	0.2941	0.0868	0.2291	0.1042	0.1051	0.052	0.2315	-0.0146
18	Placebo	0.1616	0.6156	0.6462	0.2481	0.5977	0.1507	0.3421	0.3393	0.6576
19	Placebo	0.3652	0.2415	0.3533	-0.1733	0.475	0.072	0.3452	0.1239	1.0127
22	Placebo	0.1256	-0.0037	0.1077	0.1261	0.325	0.22	0.2486	0.3252	-0.4
27	Placebo	0.1222	0.0746	0.2578	0.2652	-0.1812	-0.1598	0.3361	0.0896	0.4545
33	Placebo	-0.2552	0.2518	-0.1491	0.1534	0.074	0.1383	0.0331	0.2145	0.3696
36	Placebo	-0.2758	-0.1776	0.1614	0.6103	0.0425	0.006	-0.2138	-0.2068	0.1537
42	Placebo	-0.4544	-0.2869	0.3877	0.1423	0.1058	-0.1456	-0.3247	-0.1441	0.8729
45	Placebo	0.04	0.0009	0.2146	-0.2001	-0.1572	-0.2732	0.0309	-0.0353	1.0074
46	Placebo	-0.1771	0.0095	-0.1351	0.4461	0.0024	-0.0189	-0.1288	0.1721	0.3891
47	Placebo	-0.1244	0.0233	-0.1925	0.0867	-0.0145	-0.1014	-0.1225	0.0111	0.6979
50	Placebo	0.2796	0.4584	0.1846	0.4088	0.0754	0.7298	0.0929	0.1326	0.6364
52	Placebo	-0.0578	-0.1047	0.0045	0.009	0.0611	0.0438	-0.1624	-0.0299	0.2604

Anexo 6. Resultados de conectividad a basal y a los 3 meses por sujeto.

ri d	gro up	FC_ldlc_l sgacc_t0	FC_ldlc_l sgacc_t2	FC_ldlc_lacc _rostral_t0	FC_ldlc_lacc _rostral_t2	FC_ldlc_l amy_t0	FC_ldlc_l amy_t2	FC_ldlc_ lvst_t0	FC_ldlc_ lvst_t2	FC_ldlc_ rdlc_t0	FC_ldlc_ rdlc_t2	FC_ldlc_ rvst_t0	FC_ldlc_ rvst_t2
3	real	-0.2006	-0.1894	0.2342	0.5303	0.0044	0.1102	-0.1890	-0.0390	0.4701	0.9396	-0.2227	0.0515
7	real	0.1762	0.0129	0.2847	0.1120	0.0830	0.1437	0.1834	0.0611	0.4400	0.6160	0.1129	-0.3447
1	real	-0.0354	-0.0775	-0.2921	-0.0207	0.0143	-0.0299	0.1497	0.0293	0.5284	0.3725	-0.1201	-0.1313
5	real	0.3495	0.2652	0.0268	0.2305	0.2582	-0.2988	0.2197	-0.0345	1.0877	0.8740	0.0012	-0.0973
0	real	-0.1050	0.2490	-0.0103	0.1319	-0.0658	0.1229	-0.1089	0.1519	0.2983	0.4510	-0.0341	0.3927
2	real	-0.1274	0.0380	0.5005	0.1279	0.1998	-0.0750	-0.0630	-0.1385	0.4353	-0.3063	-0.0997	-0.0982
4	real	0.3675	0.2204	0.1492	0.1593	0.1285	0.1014	0.3222	0.0844	0.6199	0.9163	0.1735	0.2302
2	real	0.4210	0.1699	0.0937	0.2203	-0.0103	-0.0336	0.4220	0.2451	0.4705	0.4452	0.4833	0.1505
5	real	0.0391	0.1213	0.0731	-0.0696	-0.0067	-0.1806	0.0015	0.0045	0.7160	0.2723	-0.1944	0.0310
1	real	-0.0028	0.1649	0.5208	0.1319	0.1968	0.1405	0.1264	0.2937	0.5698	0.6252	0.2336	0.1849
3	real	0.1341	0.1994	-0.0671	-0.0993	-0.0016	-0.2079	-0.0868	0.1314	0.4233	1.0300	-0.0791	0.2185
9	real	0.0857	0.3762	0.2006	-0.1305	-0.0205	0.1610	0.1563	0.2403	0.6184	0.7254	0.0751	0.3440
4	Plac ebo	-0.2006	0.0252	0.1964	-0.1150	-0.1071	-0.2096	-0.3361	-0.0255	0.5614	0.2981	-0.0452	-0.2508
1	Plac ebo	0.1256	-0.1389	0.1077	0.1081	0.3250	-0.0849	0.2486	0.0333	-0.4000	0.3847	0.2713	-0.1964
2	Plac ebo	0.1222	-0.3133	0.2578	0.4068	-0.1812	-0.0842	0.3361	-0.0593	0.4545	0.7653	0.1776	-0.2029
7	Plac ebo	-0.2758	-0.2312	0.1614	0.9032	0.0425	-0.1727	-0.2138	-0.0664	0.1537	0.7698	-0.2327	-0.6999
6													