

Estimulación cerebral no invasiva combinada con neuroimagen: Hacia una medicina de precisión en el tratamiento de las adicciones

Non-invasive brain stimulation combined with neuroimaging: Towards precision medicine in the treatment of addictions

KILIAN ABELLANEDA-PÉREZ*,**,***, LAIA MIQUEL**,****,*****,
PILAR LUSILLA-PALACIOS*****,*****,*****, ANTONI GUAL*****,*****,*****.

* Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

** Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

*** Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Badalona, Barcelona, Spain.

**** Addictive Behaviors Unit of Hospital Clinic of Barcelona. GRAC. Department of Psychiatry. ICN. Barcelona, Spain.

***** Red de Investigación en Atención Primaria de Adicciones (RIAPad), Spain.

***** Psychiatry, Mental Health and Addictions research group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain.

***** Psychiatry Department, Vall d'Hebron University Hospital - Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM) - Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

***** Centro Bonanova de Psicología y Psiquiatría, Barcelona, Spain.

***** Emeritus Researcher, GRAC, IDIBAPS, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain.

Los trastornos adictivos están considerados como una condición psiquiátrica heterogénea causada por la interacción de factores genéticos, neurobiológicos, psicológicos, socioeconómicos y ambientales. Este tipo de trastornos se hallan entre las principales causas de disminución de los años de vida ajustados por discapacidad (WHO, 2018), habiéndose considerado, en el caso del tabaquismo y el alcoholismo, entre las causas más frecuentes de muerte prevenible en los Estados Unidos (Mokdad, Marks, Stroup y Gerberding, 2004). Los datos en España no son más alentadores, presentándose esta condición en un 5% de la población, con unos costes económicos estimados que ascenderían a 1.500€ por persona y año (Miquel et al., 2018).

A pesar de la enorme carga social y financiera que comportan, las adicciones son uno de los trastornos donde menos se ha progresado en el desarrollo de nuevos tratamientos, mostrando la mayoría de ellos una eficacia limitada. En la actualidad, el enfoque terapéutico para el tratamiento de las adicciones incluye básicamente las intervenciones psicosociales y las farmacológicas. No obstante, en los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos ha sido escaso. Además, es relevante mencionar que no disponemos de

tratamientos farmacológicos para la cocaína o el cannabis, y que, en el caso del alcohol, no hay fármacos que superen el disulfiram, desarrollado hace cerca de un siglo y cuya acción farmacológica tiene un efecto disuasorio. Asimismo, los fármacos con efecto 'anticraving', eso es, aquellos dirigidos a disminuir el intenso deseo de consumir la droga (por ej., acamprosato, naltrexona, nalmefeno) se han mantenido en niveles de venta residuales, índice inequívoco de su escasa utilización en la práctica clínica.

La complejidad asociada a la fisiopatología de la adicción es una de las principales causas para hallar un tratamiento eficaz para estas condiciones. Sin embargo, la relevancia de los circuitos cerebrales implicados en la conducta adictiva en humanos, que ha sido progresivamente reconocida en los últimos años (i.e., Joutsa et al., 2022; Koob y Volkow, 2016), permite vislumbrar nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a modificar la actividad de estas redes subyacentes a la adicción.

Los estudios de neuroimagen han mostrado que, entre las diferentes redes cerebrales existentes, dos de ellas están especialmente implicadas en la conducta adictiva (Dunlop, Hanlon y Downar, 2017). La primera es la red de saliencia (saliency network, SN), que tiene diversos nodos clave:

Recibido: Agosto 2022; Aceptado: Septiembre 2022.

Enviar correspondencia a:

Antoni Gual. Centro Bonanova de Psicología y Psiquiatría. Via Augusta 229, bajos, 08021, Barcelona, España.

E-mail: agual@centrobonanova.com

la corteza dorsolateral prefrontal (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), la corteza cingulada anterior y la fracción anterior de las ínsulas. Este sistema, que es cardinal para el control cognitivo y la respuesta inhibitoria (Dosenbach et al., 2006; Menon y Uddin, 2010), ha sido identificado como un sustrato fisiopatológico común de distintas enfermedades psiquiátricas (por ej., la adicción, la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo; Goodkind et al., 2015). En los trastornos adictivos, este circuito se encuentra hipoactivo. El funcionamiento anormal de esta red estaría en la base de la dificultad que experimenta la persona con una adicción para frenar el impulso de consumir cuando se encuentra expuesta a estímulos relacionados con la droga. La segunda red cerebral de primordial interés en las adicciones es la red ventromedial (ventromedial network, VMN), que abarca, principalmente, las cortezas ventromedial (ventromedial prefrontal cortex, VMPFC), y orbitofrontal y el núcleo accumbens. Este circuito es conocido por ser la vía de recompensa dopaminérgica cerebral. En el caso de las adicciones, esta red está hiperactiva, lo que subyace al ‘craving’, es decir, a la poderosa necesidad de consumir la sustancia adictiva (Volkow, Michaelides y Baler, 2019; Volkow, Wang, Fowler, Tomasi y Telang, 2011). En los trastornos adictivos, no sólo el funcionamiento intrínseco de estas redes está alterado, sino que también las dinámicas funcionales entre ellas se hallan comprometidas (Hu, Salmeron, Gu, Stein y Yang, 2015; Zhang et al., 2015).

En el mencionado contexto, las adicciones pueden concebirse como una condición psiquiátrica asociada a un desequilibrio de las redes cerebrales. Concretamente, a una alteración de dos circuitos centrales que desempeñan papeles opuestos en la regulación de la conducta. Por un lado, la SN permite ejercer el control sobre los procesos de toma de decisiones, y por el otro, en la VMN residiría el ‘craving’. De hecho, podemos simplificar este modelo señalando que las intervenciones psicosociales pretenden potenciar la SN y evitar los estímulos que disparan la VMN, mientras que las intervenciones farmacológicas buscan inhibir la VMN para que el control del ‘craving’ sea más viable.

En este marco, las técnicas de neuromodulación han emergido como una alternativa terapéutica prometedora dada su capacidad para restaurar el funcionamiento homeostático de las redes cerebrales mediante la modulación de sus nodos principales (i.e., Antonenko et al., 2018; Meinzer et al., 2015; Orlov et al., 2017, para una revisión sobre este aspecto en envejecimiento cognitivo, véase Abellaneda-Pérez, Vaqué-Alcázar, Solé-Padullés y Bartrés-Faz, 2022b). La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo con procedimientos de estimulación cerebral no invasiva (non-invasive brain stimulation, NIBS) en el campo de los trastornos adictivos se han focalizado en el uso de la estimulación magnética transcraneal (transcranial magnetic stimulation, TMS) y en la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa (transcranial direct current stimulation,

tDCS). Estas técnicas también han irrumpido con un gran potencial traslacional, particularmente la TMS, en otros trastornos psiquiátricos, existiendo protocolos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA; <https://www.fda.gov/>), para el tratamiento, por ejemplo, de la depresión resistente al tratamiento y el trastorno obsesivo-compulsivo.

Antes de pasar a su aplicación sobre las redes cerebrales, veamos, a grandes rasgos, cómo funcionan estas técnicas. En primer lugar, la TMS es una técnica que permite estimular la corteza cerebral de una forma no invasiva mediante la generación de pulsos magnéticos breves y potentes que producen una corriente eléctrica secundaria en el cerebro, modificando su excitabilidad (i.e., Ridding y Rothwell, 2007; Rossini et al., 2015). La TMS se puede aplicar en pulsos simples, apareados y repetitivos. En la práctica clínica, los pulsos simples y apareados se han utilizado principalmente con fines diagnósticos (por ejemplo, en esclerosis múltiple: Conte et al., 2009; o en envejecimiento patológico: Benussi et al., 2017; 2020). Mientras que los trenes de pulsos repetitivos (repetitive TMS, rTMS), se han aplicado con fines terapéuticos (Burke, Fried y Pascual-Leone, 2019). Existen dos tipos principales de protocolos de rTMS: la clásica y la que se administra con patrón. En la clásica, dependiendo de los parámetros de estimulación, la rTMS puede aumentar o disminuir la excitabilidad cortical (Hallett, 2007). Los procedimientos que emplean patrones específicos de rTMS, como el ‘theta-burst stimulation’ (TBS), permiten, además, inducir mecanismos asociados a la plasticidad neuronal (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia y Rothwell, 2005). En segundo lugar, la tDCS se caracteriza por producir corrientes directas débiles y tónicas en el cerebro (Nitsche y Paulus, 2000). Asimismo, recientemente, se han desarrollado procedimientos de estimulación eléctrica de nueva generación que permiten estimular diversas regiones cerebrales de forma simultánea, llamados protocolos de estimulación multifocales (Abellaneda-Pérez et al., 2021; Ruffini, Fox, Ripolles, Miranda y Pascual-Leone, 2014).

Los estudios llevados a cabo para explorar la eficacia clínica de las técnicas de neuromodulación en las adicciones se han realizado siguiendo dos aproximaciones complementarias (i.e., Dunlop et al., 2017; Hanlon et al., 2015). La primera de ellas se ha focalizado en aumentar, mediante técnicas de estimulación excitatorias, diferentes nodos de la red de saliencia. Según lo expuesto, esto debería incrementar el control cognitivo de estos pacientes. Un ejemplo es el estudio clásico de Eichhammer et al. (2003), en el que la estimulación excitatoria sobre el DLPFC se vinculó con reducciones significativas en el consumo de cigarrillos. Otros estudios, yendo más lejos, han estimulado simultáneamente diferentes nodos de la SN, tales como el DLPFC y las ínsulas anteriores, con un método especial de rTMS que permite afectar regiones profundas (i.e., con el uso de bobinas tipo H7), observando también una reducción en el consumo de la droga (Dinur-Klein et al., 2014). Es im-

portante mencionar que las investigaciones en esta línea, salvo excepciones dónde se han aplicado procedimientos más refinados con la ayuda de la neuronavegación (i.e., Li et al., 2020), han sido capaces, primordialmente, de controlar el espectro conductual de la adicción, teniendo un impacto menor en el 'craving'. Esto sugiere que estos protocolos permitirían principalmente una modulación de la red de control cognitivo (i.e., SN), pero no tan claramente de su anti-red, eso es, de la red de recompensa (i.e., VMN).

La aproximación alternativa, que se ha enfocado en atenuar el 'craving' mediante la reducción de la actividad de la red ventromedial, empezó a desarrollarse de forma más tardía. Inicialmente, Hanlon et al. (2013), demostró, en una muestra sana, que usando de manera combinada la TMS con la neuroimagen es posible modular diferencialmente las vías neurales que gobiernan el control ejecutivo de aquellas que se asocian a la recompensa mediante la estimulación de nodos cerebrales disimilares. Concretamente, se estimuló, por un lado, el DLPFC y por el otro, el VMPFC. Verificado que es posible modular el VMPFC y el estriado ventral de manera específica, los autores replicaron este estudio con consumidores de cocaína. En este caso, aplicaron rTMS inhibitoria mientras los pacientes realizaban una tarea de inducción de 'craving'. Los resultados del estudio mostraron que, como se había hipotetizado, la rTMS inhibitoria reducía significativamente la actividad cerebral de estas regiones ventromediales y estriales en los sujetos de estudio (Hanlon et al., 2015). A pesar de ello, estudios sucesivos han puesto de manifiesto que el efecto de estos protocolos no es el mismo en todos los sujetos, pudiendo depender los efectos observados de diversos aspectos neurobiológicos basales (Kearney-Ramos et al., 2019). A nivel genérico, esto se debe a que las técnicas de neuromodulación, tanto en su aplicación básica como clínica, muestran una notable variabilidad inter e intraindividual (Hamada, Murase, Hasan, Balaratnam y Rothwell, 2013; Martín-Trias et al., 2018).

Hasta el momento, se han identificado distintos factores biológicos que contribuirían a dicha variabilidad individual. Encontramos, entre ellos, diferencias en la activación de las redes intracorticales (Hamada et al., 2013), en la conectividad funcional basal de la red modulada (Nettehoven et al., 2015), en la excitabilidad cortical (Jannati, Block, Oberman, Rotenberg y Pascual-Leone, 2017), en la corriente inducida en el cerebro (Abellaneda-Pérez et al., 2021; Saturnino, Thielscher, Madsen, Knösche y Weise, 2019) e, incluso, en la dotación genética (Abellaneda-Pérez et al., 2022a; Di Lazzaro et al., 2015). Estos estudios ponen de manifiesto, en el contexto de la aplicación clínica de estas técnicas, dos elementos cruciales. Por un lado, la importancia de ofrecer intervenciones aplicadas con el máximo nivel de personalización posible. Y, por el otro, la posible existencia de predictores individuales de eficacia terapéutica. La consideración de estos elementos en la aplicación de los protocolos de neuromodulación maximizaría, presumiblemente,

el éxito terapéutico, permitiendo ofrecer intervenciones lo más personalizadas posible a aquellos sujetos en los que se estime una alta probabilidad de respuesta terapéutica.

En relación con la personalización de las intervenciones, es relevante considerar que la rTMS puede aplicarse con distintos niveles de precisión. En este punto, cabe señalar que el uso combinado de la estimulación cerebral con la neuroimagen ha sido crucial, pues ha permitido revelar las vías neurobiológicas que median los efectos terapéuticos de este tipo de intervenciones en diferentes trastornos psiquiátricos. Uno de los trastornos donde ha habido más investigación al respecto ha sido la depresión, donde la localización del punto de estimulación se ha ido perfeccionando en los últimos años. Concretamente, se ha pasado de determinar el 'target' de estimulación con simples cálculos sobre el cuero cabelludo basados en la corteza motora o siguiendo el sistema internacional 10-20, a la utilización de la neuroimagen, primero estructural, y luego, funcional, para determinar el punto de estimulación óptimo en el DLPFC según su nivel de conectividad (anti-correlación) con el núcleo subgenual (Cash et al., 2021; Fox, Buckner, White, Greicius y Pascual-Leone, 2012; Weigan et al., 2018). Esta optimización en la ubicación del 'target', que ha supuesto una mejora sustancial de la respuesta terapéutica en la depresión, podría también ser efectiva en las adicciones, dada la compartida fisiopatología a nivel de redes macroscópicas entre ambas condiciones (Dunlop et al., 2017). Un segundo elemento de personalización que, paulatinamente, ha ido adquiriendo mayor importancia, se relaciona con la posibilidad de determinar la dosis de estimulación exacta que necesitamos aplicar en cada paciente para modular convenientemente la región seleccionada, yendo más allá de aquello relativo al umbral de la corteza motora. En este sentido, en lo venidero, la aplicación de métodos de cálculo de elementos finitos aplicados a las imágenes estructurales será, probablemente, un elemento relevante a considerar con el objetivo de acrecentar la individualización de estas intervenciones (Abellaneda-Pérez et al., 2021; Saturnino et al., 2019). Cabe, finalmente, mencionar la posibilidad de emplear procedimientos neuromoduladores que requieran menos pulsos y sesiones de tratamientos más cortas, como aquellos relativos a la rTMS con patrón (i.e., TBS), los cuales, siendo igualmente eficaces (i.e., Blumberger et al., 2018), pueden ser mucho más tolerables y pueden, de ese modo, aumentar la adherencia terapéutica, lo cual es primordial en los trastornos adictivos. Además, en tanto que la TBS induce mecanismos de plasticidad cerebral, esto podría revertir, por un lado, los efectos neurales duraderos debidos a la patología psiquiátrica y producir, por el otro, efectos beneficiosos a largo plazo, aspecto esencial en el tratamiento de las adicciones.

Pasemos, ahora, a la segunda línea de acción, centrada en caracterizar cuidadosamente a los pacientes para ofrecer la opción terapéutica más eficaz en cada caso. En este sentido, podríamos considerar que una evaluación inicial del pacien-

te, destinada a recopilar el máximo número de datos posible sobre las variables predictivas de la respuesta terapéutica podría ser esencial para guiar las decisiones clínicas en función de los marcadores identificados. En este sentido, el examen estructural de la atrofia cerebral presente (Wagner et al., 2008), la exploración del estado funcional basal de las redes cerebrales (Nettekoven et al., 2015), junto con la plasticidad o maleabilidad mostrada por las mismas (Abellaneda-Pérez et al., 2019; Perellón-Alfonso et al., 2022), la capacidad concreta de afectar áreas profundas de interés (Vink et al., 2018), e incluso, el perfil genético asociado con la plasticidad sináptica (i.e., Abellaneda-Pérez et al., 2022a) serían factores clave para estimar las posibilidades de éxito de un protocolo de neuromodulación concreto en un paciente específico. Esta caracterización no debería estar únicamente dirigida a determinar qué pacientes son candidatos o no para la estimulación. Eso es, no sería una decisión tipo 'Go-NoGo', sino que debería permitir determinar qué pacientes son candidatos para qué tipo de intervención particular. Esta línea de acción podría conllevar un cambio radical en el uso clínico de la neuromodulación, permitiendo aplicar los principios de la medicina personalizada al campo de la psiquiatría. No obstante, estas aproximaciones se hallan de momento en vías de desarrollo neurocientífico, a la espera de la identificación de marcadores que sean escalables a la práctica clínica diaria.

Todo lo expuesto hace entrever el planteamiento de una nueva perspectiva en la implementación clínica de la neuromodulación. Este nuevo paradigma emerge de la necesidad de dejar atrás la consideración de la heterogeneidad asociada a las técnicas de neuromodulación como un factor limitante para su aplicación clínica, para empezar a verla como una oportunidad. Como un elemento que podemos aprovechar a nuestro favor para optimizar y, de ese modo, maximizar el éxito terapéutico en cada paciente. La idea fundamental detrás de esta perspectiva es que la variabilidad observada con las técnicas de estimulación no nos informa, ciertamente, de las diferencias en las técnicas per se, sino de las divergencias en cómo cada cerebro responde a las mismas. Y conocer cómo responde cada cerebro es fundamental para determinar cómo aplicar la mejor terapéutica. En este sentido, la investigación futura deberá focalizarse no solo en la eficacia clínica de este tipo de intervenciones, sino en la capacidad de personalización que presentan estos protocolos y en la identificación de marcadores de eficacia terapéutica de los mismos. Todo ello es clave para que exista un progreso efectivo en la aplicación de estas intervenciones. De ese modo, vamos a ser capaces de integrar los avances de la neurociencia de precisión al contexto clínico de los trastornos adictivos, con el objetivo último de potenciar el éxito terapéutico en estos pacientes.

Con todo, a día de hoy es razonable imaginar que en un futuro próximo el paciente adicto podrá ser estudiado mediante técnicas de neuroimagen para establecer con exactitud cuales son los puntos cerebrales a estimular para reducir

el 'craving' e incrementar sus capacidades cognitivas frente a las drogas. Sin duda, seguirá siendo imprescindible el trabajo clínico centrado en el paciente y el abordaje de las complejas comorbilidades y situaciones sociales que acompañan los procesos adictivos, pero a nadie escapa que, si ese nuevo escenario se consolida, no sólo será un avance científico importante, sino que además contribuirá enormemente a reducir el estigma asociado a las conductas adictivas.

Referencias

- Abellaneda-Pérez, K., Martín-Trias, P., Cassé-Perrot, C., Vaqué-Alcázar, L., Lanteaume, L., Solana, E.,... Bartrés-Faz, D. (2022a). BDNF Val66Met gene polymorphism modulates brain activity following rTMS-induced memory impairment. *Scientific reports*, *12*, 176. doi:10.1038/s41598-021-04175-x.
- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Perellón-Alfonso, R., Solé-Padullés, C., Bargalló, N., Salvador, R.,... Bartrés-Faz, D. (2021). Multifocal transcranial direct current stimulation modulates resting-state functional connectivity in older adults depending on the induced current density. *Frontiers in aging neuroscience*, *13*, 725013. doi:10.3389/fnagi.2021.725013.
- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Solé-Padullés, C. y Bartrés-Faz, D. (2022b). Combining non-invasive brain stimulation with functional magnetic resonance imaging to investigate the neural substrates of cognitive aging. *Journal of neuroscience research*, *100*, 1159–1170. doi:10.1002/jnr.24514.
- Abellaneda-Pérez, K., Vaqué-Alcázar, L., Vidal-Piñeiro, D., Jannati, A., Solana, E., Bargalló, N.,... Bartrés-Faz, D. (2019). Age-related differences in default-mode network connectivity in response to intermittent theta-burst stimulation and its relationships with maintained cognition and brain integrity in healthy aging. *NeuroImage*, *188*, 794–806. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.11.036.
- Antonenko, D., Külzow, N., Sousa, A., Prehn, K., Grittner, U. y Flöel, A. (2018). Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiology of aging*, *61*, 245–254. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.017.
- Benussi, A., Di Lorenzo, F., Dell'Era, V., Cosseddu, M., Alberici, A., Caratozzolo, S.,... Borroni, B. (2017). Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology*, *89*, 665–672. doi:10.1212/WNL.0000000000004232.
- Benussi, A., Grassi, M., Palluzzi, F., Koch, G., Di Lazzaro, V., Nardone, R.,... Borroni, B. (2020). Classification accuracy of transcranial magnetic stimulation for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Annals of neurology*, *87*, 394–404. doi:10.1002/ana.25677.
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P.,... Downar, J. (2018).

- Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 391, 1683–1692. doi:10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- Burke, M. J., Fried, P. J. y Pascual-Leone, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handbook of Clinical Neurology*, 163, 73–92. doi:10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7.
- Cash, R., Weigand, A., Zalesky, A., Siddiqi, S. H., Downar, J., Fitzgerald, P. B. y Fox, M. D. (2021). Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. *Biological psychiatry*, 90, 689–700. doi:10.1016/j.biopsych.2020.05.033.
- Conte, A., Lenzi, D., Frasca, V., Gilio, F., Giacomelli, E., Gabriele, M.,... Inghilleri, M. (2009). Intracortical excitability in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 256, 933–938. doi:10.1007/s00415-009-5047-0.
- Di Lazzaro, V., Pellegrino, G., Di Pino, G., Corbetta, M., Ranieri, F., Brunelli, N.,... Capone, F. (2015). Val66Met BDNF gene polymorphism influences human motor cortex plasticity in acute stroke. *Brain stimulation*, 8, 92–96. doi:10.1016/j.brs.2014.08.006.
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M. y Zangen, A. (2014). Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 76, 742–749. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.020.
- Dosenbach, N. U., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C.,... Petersen, S. E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, 50, 799–812. doi:10.1016/j.neuron.2006.04.031.
- Dunlop, K., Hanlon, C. A. y Downar, J. (2017). Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann NY Acad Sci*, 1394, 31-54. doi:10.1111/nyas.12985.
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N. y Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *The Journal of clinical psychiatry*, 64, 951–953. doi:10.4088/jcp.v64n0815.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D. y Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological psychiatry*, 72, 595–603. doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.028.
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B.,... Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA psychiatry*, 72, 305–315. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2206.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*, 55, 187–199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- Hamada, M., Murase, N., Hasan, A., Balaratnam, M. y Rothwell, J. C. (2013). The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral cortex*, 23, 1593–1605. doi:10.1093/cercor/bhs147.
- Hanlon, C. A., Canterberry, M., Taylor, J. J., DeVries, W., Li, X., Brown, T. R. y George, M. S. (2013). Probing the frontostriatal loops involved in executive and limbic processing via interleaved TMS and functional MRI at two prefrontal locations: A pilot study. *PLoS one*, 8, e67917. doi:10.1371/journal.pone.0067917.
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Austelle, C. W., DeVries, W., Mithoefer, O., Badran, B. W. y George, M. S. (2015). What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain research*, 1628, 199–209. doi:10.1016/j.brainres.2015.02.053.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A. y Yang, Y. (2015). Impaired functional connectivity within and between frontostriatal circuits and its association with compulsive drug use and trait impulsivity in cocaine addiction. *JAMA psychiatry*, 72, 584–592. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. y Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45, 201–206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- Jannati, A., Block, G., Oberman, L. M., Rotenberg, A. y Pascual-Leone, A. (2017). Interindividual variability in response to continuous theta-burst stimulation in healthy adults. *Clinical neurophysiology : Official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128, 2268–2278. doi:10.1016/j.clinph.2017.08.023.
- Joutsa, J., Moussawi, K., Siddiqi, S. H., Abdolahi, A., Drew, W., Cohen, A. L.,... Fox, M. D. (2022). Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nature medicine*, 28, 1249–1255. doi:10.1038/s41591-022-01834-y.
- Kearney-Ramos, T. E., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., DeVries, W., George, M. S. y Hanlon, C. A. (2019). State-dependent effects of ventromedial prefrontal cortex continuous thetaburst stimulation on cocaine cue reactivity in chronic cocaine users. *Frontiers in psychiatry*, 10, 317. doi:10.3389/fpsyt.2019.00317.
- Koob, G. F. y Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The lancet. Psychiatry*, 3, 760–773. doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- Li, X., Hartwell, K. J., Henderson, S., Badran, B. W., Brady, K. T. y George, M. S. (2020). Two weeks of image-guided left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation improves smoking cessation:

- A double-blind, sham-controlled, randomized clinical trial. *Brain stimulation*, *13*, 1271–1279. doi:10.1016/j.brs.2020.06.007.
- Martín-Trias, P., Lanteaume, L., Solana, E., Cassé-Perrot, C., Fernández-Cabello, S., Babiloni, C.,... Bartrés-Faz, D. (2018). Adaptability and reproducibility of a memory disruption rTMS protocol in the PharmaCog IMI European project. *Scientific reports*, *8*, 9371. doi:10.1038/s41598-018-27502-1.
- Meinzer, M., Lindenbergh, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C. y Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & dementia : The journal of the Alzheimer's Association*, *11*, 1032–1040. doi:10.1016/j.jalz.2014.07.159.
- Menon, V. y Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain structure & function*, *214*, 655–667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0.
- Miquel, L., Rehm, J., Shield, K. D., Vela, E., Bustins, M., Segura, L.,... Gual, A. (2018). Alcohol, tobacco and health care costs: A population-wide cohort study (n = 606 947 patients) of current drinkers based on medical and administrative health records from Catalonia. *European journal of public health*, *28*, 674–680. doi:10.1093/eurpub/ckx236.
- Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F. y Gerberding, J. L. (2004). Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*, *291*, 1238–1245. doi:10.1001/jama.291.10.1238.
- Nettekoven, C., Volz, L. J., Leimbach, M., Pool, E. M., Rehme, A. K., Eickhoff, S. B.,... Grefkes, C. (2015). Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS. *NeuroImage*, *118*, 209–218. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.004.
- Nitsche, M. A. y Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, *527*, 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
- Orlov, N. D., O'Daly, O., Tracy, D. K., Daniju, Y., Hodson, J., Valdearenas, L.,... Shergill, S. S. (2017). Stimulating thought: A functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain: A journal of neurology*, *140*, 2490–2497. doi:10.1093/brain/awx170.
- Perellón-Alfonso, R., Redondo-Camós, M., Abellaneda-Pérez, K., Cattaneo, G., Delgado-Gallén, S., España-Irila, G.,... Bartrés-Faz, D. (2022). Prefrontal reactivity to TMS perturbation as a toy model of mental health outcomes during the COVID-19 pandemic. *Heliyon*, *8*, e10208. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10208.
- Ridding, M. C. y Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature reviews. Neuroscience*, *8*, 559–567. doi:10.1038/nrn2169.
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R.,... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical neurophysiology : Official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*, 1071–1107. doi:10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- Ruffini, G., Fox, M. D., Ripolles, O., Miranda, P. C. y Pascual-Leone, A. (2014). Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *NeuroImage*, *89*, 216–225. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.002.
- Saturnino, G. B., Thielscher, A., Madsen, K. H., Knösche, T. R. y Weise, K. (2019). A principled approach to conductivity uncertainty analysis in electric field calculations. *NeuroImage*, *188*, 821–834. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.12.053.
- Vink, J., Mandija, S., Petrov, P. I., van den Berg, C., Sommer, I. y Neggers, S. (2018). A novel concurrent TMS-fMRI method to reveal propagation patterns of prefrontal magnetic brain stimulation. *Human brain mapping*, *39*, 4580–4592. doi:10.1002/hbm.24307.
- Volkow, N. D., Michaelides, M. y Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological reviews*, *99*, 2115–2140. doi:10.1152/physrev.00014.2018.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D. y Telang, F. (2011). Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*, 15037–15042. doi:10.1073/pnas.1010654108.
- Wagner, T., Eden, U., Fregni, F., Valero-Cabre, A., Ramos-Estebanez, C., Pronio-Stelluto, V.,... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial magnetic stimulation and brain atrophy: A computer-based human brain model study. *Experimental brain research*, *186*, 539–550. doi:10.1007/s00221-007-1258-8.
- Weigand, A., Horn, A., Caballero, R., Cooke, D., Stern, A. P., Taylor, S. F.,... Fox, M. D. (2018). Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites. *Biological psychiatry*, *84*, 28–37. doi:10.1016/j.biopsych.2017.10.028.
- WHO. Alcohol: Fact sheet. (2018). Recuperado de <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
- Zhang, Y., Gong, J., Xie, C., Ye, E. M., Jin, X., Song, H.,... Shao, Y. (2015). Alterations in brain connectivity in three sub-regions of the anterior cingulate cortex in heroin-dependent individuals: Evidence from resting state fMRI. *Neuroscience*, *284*, 998–1010. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.11.007.