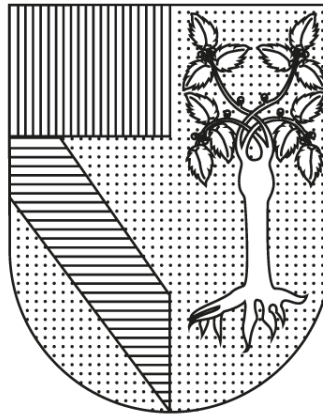


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE PSICOLOGÍA



“EFECTO AGUDO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA (EMTr) A 5 HZ SOBRE LA TOMA DE RIESGO E IMPULSIVIDAD EN PACIENTES CON DEPENDENCIA A COCAÍNA EN UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO”

**TESIS PROFESIONAL
QUE PRESENTAN
REGINA FERNÁNDEZ PERDIZ
DAUSNET ALEJANDRA VILLEGAS
MEJÍA
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTAS EN NEUROPSICOLOGÍA**

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. DANNIA MELINE ISLAS PRECIADO

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO

2023

Índice

Resumen	1
Introducción	4
Marco teórico	6
Dependencia a cocaína	6
Definición	6
Tratamientos actuales	8
Neurobiología de la dependencia a cocaína	9
Perfil cognitivo de las personas con dependencia a cocaína	11
Impulsividad	12
Definición	12
Impulsividad y dependencia a cocaína	13
Toma de riesgo	15
Definición	15
Toma de riesgo y dependencia a cocaína	16
Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)	17
Descripción de la técnica	17
Usos de la EMTr	18
Antecedentes	22
Planteamiento del problema	24
Pregunta de investigación	24
Objetivos	24
General	24
Específicos	24
Hipótesis	25
Definición de Variables	25
Método	27
Diseño de estudio	27
Participantes	27
Universo, muestra y tamaño de muestra	27
Universo	27
Muestra y tamaño de muestra	28
Método de selección y asignación de los participantes	29
Criterios de inclusión, exclusión, suspensión y de seguridad de los participantes	30
Criterios de Inclusión	30
Criterios de Exclusión	30
Criterios de Suspensión	31

Criterios de Seguridad	31
Instrumentos	32
Evaluaciones clínicas	32
Evaluación neuropsicológica	32
Procedimiento	34
Método de recolección de datos	34
Protocolo de EMTr	34
Plan de análisis de datos	35
Resultados	36
Discusión	39
Conclusiones	45
Referencias	47
Anexos	59
Anexo 1. Consentimiento informado	59

Resumen

Contexto: Los individuos con dependencia a cocaína (DC) presentan un perfil cognitivo con predominancia hacia la hipofrontalidad, lo que resulta en dificultad en la toma de decisiones, aumento de la toma de riesgos e impulsividad.

Actualmente, existen múltiples investigaciones que demuestran que la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) tiene efectos significativos en la reducción del consumo y *craving* por la cocaína, sin embargo, no existen estudios que reporten el efecto sobre la cognición en dichos pacientes. El propósito de este estudio fue investigar el efecto de una sola sesión de EMTr a 5 Hz, aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDLi), sobre la toma de riesgo en pacientes con DC. De igual manera, se buscó investigar si existe relación entre los niveles de impulsividad y la toma de riesgo de dichos pacientes.

Método: Se realizó un estudio de tipo experimental con un total de 10 sujetos con diagnóstico de DC, los cuales se asignaron aleatoriamente a dos grupos: grupo EMTr real y grupo *sham*. Se utilizó la prueba estadística U de Mann-Whitney para comparar los resultados del efecto de la intervención y el coeficiente de correlación de Spearman para analizar la relación entre la impulsividad y la toma de riesgo.

Resultados: La variable principal designada para evaluar la toma de riesgo no mostró diferencias significativas entre los grupos ($U = 8.50$, $p = 0.476$). De igual manera, no se observaron diferencias significativas en el desempeño general de la tarea ($U = 9.0$, $p = 0.610$). Por otro lado, no se encontró una relación

estadísticamente significativa entre la impulsividad y la toma de riesgo ($r_s = -0.277$, $p = .438$).

Conclusiones: Una sola sesión de EMTr a 5 Hz aplicada en la CPFDLi no tiene un efecto significativo sobre la toma de riesgo de personas con DC. Además, no se encontró relación entre los niveles de impulsividad y la toma de riesgo.

***Palabras clave:** Estimulación magnética transcranial repetitiva, dependencia a cocaína, toma de riesgo, impulsividad, abuso de sustancias*

Abstract

Background: Individuals with cocaine dependence (CD) present a cognitive profile with a predominance of hypofrontality, which results in difficulty in decision making, increased risk taking and impulsivity. Currently, there are multiple investigations that demonstrate that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has significant effects in reducing consumption and craving for cocaine; however, there are no studies that report the effect on cognition in these patients. The purpose of this study was to investigate the effect of a single session of 5 Hz rTMS, applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (IDL PFC), on risk taking in patients with CD. Likewise, we sought to investigate whether there is a relationship between the levels of impulsivity and risk taking of these patients.

Method: An experimental study was carried out with a total of 10 subjects with a diagnosis of CD, who were randomly assigned to two groups: real rTMS group and

sham group. The Mann-Whitney U statistical test was used to compare the results of the intervention effect and the Spearman compensation coefficient was used to analyze the relationship between impulsivity and risk taking.

Results: The main variable designated to evaluate risk taking did not show significant differences between the groups ($U = 8.50$, $p = 0.476$). Similarly, no significant differences were observed in overall task performance ($U = 9.0$, $p = 0.610$). On the other hand, no statistically significant relationship was found between impulsivity and risk taking ($r_s = -0.277$, $p = .438$).

Conclusions: A single session of rTMS at 5 Hz applied in the IDLPFC does not have a significant effect on risk taking in people with CD. Furthermore, no relationship was found between levels of impulsivity and risk taking.

Keywords: *Repetitive transcranial magnetic stimulation, cocaine dependence, risk taking, impulsivity, substance abuse*

Introducción

De acuerdo con The United Nations Office on Drugs and Crime (2015) 250 millones de personas han consumido drogas ilícitas al menos una vez en su vida, de las cuales, 29.5 millones presentan un trastorno por abuso de sustancias. En México, la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones y Secretaría de Salud, 2017) expone que el 0.6% de la población tiene dependencia a drogas ilegales, siendo la cocaína la segunda droga con mayor consumo en el país. Además, estos estadísticos han demostrado un incremento significativo en el consumo de sustancias ilegales a lo largo de los años, que manifiesta un importante problema de salud pública, sobre todo por las consecuencias que tienen en la salud de los consumidores.

En la dependencia a la cocaína (DC), los sujetos que la padecen sufren consecuencias cognitivas a corto y largo plazo. Entre estas, se destaca un deterioro cognitivo leve generalizado, afectaciones en memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones complejas, enfatizando un incremento a obtener recompensas inmediatas relacionadas con la impulsividad, así como un aumento del comportamiento de toma de riesgos después de una pérdida. Se han observado también alteraciones estructurales como disminución de los volúmenes de materia gris en regiones como el estriado, la amígdala y la corteza prefrontal (CPF) (Goldstein et al., 2004; Gowin et al., 2017; Hirsiger et al., 2019; Moreno-López et al., 2012; Simon, et al., 2007; van der Plas et al., 2009).

Debido a las alteraciones cognitivas mencionadas, se han buscado diversas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la DC con el objetivo de reducir e, idealmente, frenar el consumo. Actualmente, los tratamientos psicosociales siguen siendo los tratamientos de elección

para el trastorno por consumo de cocaína, principalmente el manejo de contingencias y la terapia cognitiva conductual, sin embargo, los tamaños del efecto reportados en investigaciones sobre estos tratamientos no son grandes y no resultan efectivos para la mayoría de los pacientes; de igual manera, hasta la fecha no hay algún medicamento que haya demostrado ser seguro y eficaz, teniendo como estrategias más prometedoras el uso de agonistas de la dopamina, como la anfetamina de acción prolongada y el modafinilo, o los agentes glutamatérgicos y GABAérgicos, como el topiramato (Kampman, 2019). Por otro lado, a pesar de la existencia de alternativas terapéuticas para el abuso de sustancias, el porcentaje de recaídas es elevado. Se ha estimado que más de dos tercios de los sujetos vuelven a consumir la sustancia dentro de las semanas o meses posteriores al inicio de su tratamiento y más del 85% de las personas vuelven a consumir drogas dentro del primer año de tratamiento (Sinha, 2011).

Por los motivos señalados anteriormente, en los últimos años se comenzaron a investigar otros métodos no invasivos de tratamiento como la estimulación cerebral, destacando sobre todo a la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), la cual ha demostrado reducir el deseo o *craving* y el consumo de sustancias adictivas incluídas la cocaína, el alcohol y la nicotina (Zhang et al., 2019). Sin embargo, se desconocen los efectos que la EMTr pudiera tener en la cognición de dichos pacientes. De esta manera, uno de los procesos cognitivos mayormente implicados en el inicio y progresión de la adicción a la cocaína es la toma de riesgo, la cual a su vez está estrechamente relacionada con el rasgo de impulsividad en dichas personas. Tanto la toma de riesgo como la impulsividad se relacionan con el consumo compulsivo e incontrolado, lo cual desencadena un patrón de comportamiento repetido de búsqueda y uso de la sustancia (Jiménez et al., 2019; Kozak et al., 2019; Mitchell et al., 2014; Moreno-López et al., 2012; Yucel & Lubman, 2007).

La presente investigación tiene como objetivo estudiar el efecto agudo de la EMTr en la toma de riesgo de pacientes con DC después de una sola sesión de tratamiento. Así, el escrito consta de diversos apartados, los cuales se especifican a continuación. La primera parte comprende una revisión bibliográfica sobre las variables de interés, las cuales incluyen la dependencia a cocaína, estimulación magnética transcraneal, toma de riesgo e impulsividad. Posteriormente se expone el planteamiento del problema, la pregunta de investigación, así como los objetivos del estudio, las hipótesis propuestas y la definición de variables para después describir el diseño metodológico, detallando las características de la muestra, los instrumentos de medición utilizados y el procedimiento llevado a cabo en la investigación. Más adelante se exponen los resultados obtenidos, así como la discusión e implicaciones de los mismos, para finalmente reportar las conclusiones del estudio.

Marco teórico

Dependencia a cocaína

Definición

La dependencia se define como aquel estado sintomático y conductual que se manifiesta por la necesidad de consumo de sustancias de abuso y se caracteriza por la presencia de signos y manifestaciones físicas y psicológicas que modifican la respuesta conductual y cognitiva de la persona. La DC por tanto, es el impulso de gran urgencia por ingerir cocaína a pesar de ser consciente de las consecuencias que tiene su consumo (Hardey et al., 2021; O'Brien et al., 2006).

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-IV (DSM-IV), la dependencia a sustancias se entiende como un patrón desadaptativo de consumo a lo largo de doce meses y se manifiesta por al menos tres de los siguientes signos y síntomas:

tolerancia, síndrome de abstinencia, aumento en el consumo de sustancias o por un periodo de tiempo mayor, deseo o intentos fallidos previos para suspender la ingesta, inversión de una gran cantidad de tiempo en conseguir la sustancia y continuar el abuso a pesar de ser consciente de sus consecuencias (APA, 1994).

Posteriormente, en el DSM-5, se realizó un cambio importante en cuanto al diagnóstico, combinando el trastorno por abuso de sustancias y el trastorno por dependencia de sustancias en un solo “Trastorno por abuso de sustancias”. Anteriormente, el diagnóstico de abuso de sustancias del DSM-IV requería la aprobación de uno o más síntomas (de cuatro, en cualquier momento) y ningún historial de dependencia de sustancias para esa categoría de sustancias; mientras que los criterios de dependencia de sustancias, como se mencionó, requerían la acreditación de tres o más síntomas (de siete) en un período de 12 meses. Las reglas de jerarquía de diagnóstico del DSM-IV también especificaban que a las personas que cumplían con los criterios tanto de abuso como de dependencia de sustancias para una sustancia en particular se les diagnosticaba dependencia de sustancias únicamente. El propósito de esto era reflejar la mayor gravedad de la dependencia con respecto al diagnóstico de abuso (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016).

Sin embargo, el DSM-5 eliminó los distintos trastornos de abuso y dependencia por varias razones, entre ellas, que la distinción proporcionaba poca orientación para el tratamiento. Así, el DSM-5 combinó los criterios de abuso y dependencia bajo la nueva rúbrica “Trastorno por uso de sustancias”, que requiere 2 de 11 criterios en un período de 12 meses para su diagnóstico. Además, el DSM-5 eliminó el criterio de abuso relacionado con problemas legales recurrentes relacionados con sustancias (por ejemplo, arrestos por conducta desordenada relacionada con

sustancias) y agregó un criterio de ansia o *craving* (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016).

En la presente investigación se tomaron los criterios del DSM-IV para establecer el diagnóstico de “dependencia a cocaína”, esto debido a que en la evaluación psiquiátrica inicial de los pacientes, la cual se realiza como parte del protocolo de ingreso al Instituto, se utiliza la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Plus (MINI-PLUS), la cual explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y el ICD-10.

Tratamientos actuales

La DC es una entidad de alta complejidad que requiere una intervención multidisciplinaria en la cual se aborden todas las áreas de vida del paciente con la finalidad de conseguir el cese del consumo y mejorar la calidad de vida. La primera línea de tratamiento está enfocada en una intervención psicosocial como la psicoterapia, principalmente la terapia cognitivo conductual, la cual enseña al paciente a desarrollar nuevas habilidades cognitivas, estrategias de afrontamiento y resolución de problemas, así como a adquirir técnicas que le permitan hacer frente al *craving*, tales como distractores, hablar de su situación y el manejo de contingencias. De igual forma se les enseña a establecer metas y cómo alcanzarlas, además de anticipar situaciones de riesgo y fomentar la adherencia al tratamiento. Asimismo, otros tipos de psicoterapia que han demostrado efectividad son la terapia intensiva ambulatoria, terapia grupal, intervención de breve duración, entrevista motivacional, tratamiento de doce pasos, terapia psicodinámica, terapia familiar, entre otras (McGovern et al., 2003; Schwartz et al., 2022).

Otro factor a contemplar en la intervención es el uso de fármacos, como complemento al tratamiento conductual, para reducir la sintomatología del síndrome de abstinencia y potenciar la probabilidad de remisión. Sin embargo, en la actualidad no existe evidencia suficiente que

sustente la eficacia del mismo para prolongar la abstinencia o reducir los cuadros de ansiedad por consumo (Chan et al., 2019). No obstante, se utilizan antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina. De igual manera, se implementa el uso de psicoestimulantes tales como metadona, agonistas dopaminérgicos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, así como medicamentos glutamatérgicos y GABAérgicos (Schwartz et al., 2022; Kampman, 2019).

Debido a la escasa búsqueda de tratamiento por parte de los pacientes con DC existen limitados estadísticos sobre la eficacia de cada intervención. Sin embargo, se reporta que a pesar de la dualidad de la intervención, las tasas de suspensión del tratamiento y recaídas posteriores a la intervención son altas, por lo que se ha vuelto necesario investigar y originar nuevos tratamientos que aumenten la eficacia, y que reduzcan y favorezcan el cese del consumo en esta población. Dentro de la investigación actual se encuentran múltiples terapias complementarias que pueden fomentar la abstinencia y posterior remisión, dentro de las cuales se encuentra la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr).

Neurobiología de la dependencia a cocaína

La cocaína ejerce sus efectos neurofisiológicos sobre la neurotransmisión de la dopamina mediante el bloqueo de su transportador presináptico, que provoca un impedimento de la recaptura y aumenta las concentraciones de dopamina en la hendidura sináptica. Dicho neurotransmisor está implicado en una serie de circuitos neuronales que se han relacionado con el origen y mantenimiento de las adicciones. En el caso del abuso de cocaína, se ha encontrado que el sistema mesolímbico es el que mayor relación tiene con las conductas adictivas, con énfasis en el receptor D1. Este sistema es conocido por su función como principal circuito de recompensa y motivación dentro del cerebro y ejecución de conductas (Rosário et al., 2019; Daneff et al., 2019).

La dopamina, al permanecer mayor cantidad de tiempo en la neurona postsináptica, provoca cambios estructurales, fisiológicos y bioquímicos a largo plazo que se conocen como “plasticidad sináptica evocada por droga”. Uno de los principales cambios comprobados se dan en el circuito mencionado anteriormente (Daneff et al., 2019). Además, de acuerdo con la revisión sistemática realizada por Rosário et al. (2019), otras modificaciones cerebrales se expresan en una mayor actividad cerebral, especialmente en la corteza prefrontal (CPF), volúmenes reducidos del núcleo accumbens (NAcc) izquierdo, estriado y tálamo; aumento de la secreción de corticoesteroides, generación de un estado proinflamatorio generalizado, activación de microglía y decremento de neurotrofinas asociadas con crecimiento neuronal, todo eso ocasionando la presencia de sintomatología cognitiva y emocional.

Sumado a lo anterior, estudios de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI), en comportamientos adictivos, han identificado una participación clave de la CPF tanto a través de la regulación de las regiones límbicas de recompensa como de su participación en la función ejecutiva de orden superior. Así, se le atribuyen una serie de procesos a la CPF que son fundamentales para el funcionamiento cognitivo adecuado, la emoción y el comportamiento, que ayudan a explicar por qué la alteración de la CPF en la adicción podría afectar negativamente diversas conductas (Goldstein & Volkow, 2011).

Entre las regiones frontales implicadas en la adicción, se destacan la corteza orbitofrontal (COF), la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y la circunvolución frontal inferior (CFI) por su participación en la atribución de prominencia, el control inhibitorio/regulación de la emoción, la toma de decisiones y la inhibición del comportamiento, respectivamente (Volkow et al., 2013).

Asimismo, el consumo de cocaína se ha asociado consistentemente con modificaciones estructurales, predominantemente con disminución de los volúmenes de materia gris (MG) en regiones como el estriado, amígdala, COF y CFI derecha. Sumado a lo anterior, la circunvolución parahipocampal, temporal y caudado bilateral también presentan estas modificaciones. Específicamente, las alteraciones de la MG en las regiones frontales se han asociado con afectaciones el funcionamiento cognitivo, el desempeño en la toma de decisiones y el rasgo de impulsividad de los consumidores crónicos de cocaína (Hirsiger et al., 2019; Moreno-López et al., 2012; Crunelle, 2014). Sin embargo, se destaca la disminución de materia blanca (MB) en circunvolución frontal medial e inferior izquierda, la circunvolución temporal superior, la CCA derecha, la ínsula y el caudado.

Perfil cognitivo de las personas con dependencia a cocaína

El uso y abuso de drogas tiene efectos negativos en todos los ámbitos de la vida de una persona, específicamente en aquellas que llevan un tiempo prolongado consumiendo la sustancia. Dentro de las afectaciones que produce la DC, el desempeño cognitivo se muestra significativamente alterado como consecuencia del daño que sufren estructuras, conexiones y sistemas de neurotransmisión cerebrales, tales como adelgazamiento de la corteza, hipoactividad del cíngulo, alteración de conexiones, entre otras. Así, a pesar de la variabilidad en la gravedad de los déficits entre pacientes, se ha encontrado que existe una prevalencia de disfunción cognitiva reflejada en el aprendizaje, memoria, función ejecutiva, atención, capacidad intelectual global, toma de decisiones arriesgadas, aumento de la impulsividad, visopercepción, velocidad psicomotora, destreza manual, además de diferentes patrones de activación cerebral, específicamente una hipofrontalidad. También se reporta atenuación de respuestas de recompensa ante la interacción social, provocando dificultades en las relaciones interpersonales y

el estado de ánimo (Cadet & Bisagno, 2016; Berry, et al. 1993; Rosário et al., 2019; Hirsiger, 2019).

Sin embargo, es posible que dichas alteraciones pudieran ser acentuaciones de déficits cognitivos que preexistían al consumo y por ello se espera que el curso clínico de la patología y la sintomatología cognitiva se agrave. Por otro lado, estudios anteriores proponen que el desempeño cognitivo varía según la cronicidad de consumo, el tiempo de abstinencia y cantidad de sustancia ingerida, de modo que, es posible encontrar mejora en el desempeño cuando hay abstinencia y estimulación cognitiva (Cadet & Bisagno, 2016; Berry, et al. 1993).

Por lo tanto, al contemplar una evaluación e intervención neuropsicológica en esta población es necesario tener presente el perfil cognitivo y conductual, sobre los dominios como toma de decisiones e impulsividad dado su alto impacto en el mantenimiento de la conducta adictiva (Jiménez et al., 2019).

Impulsividad

Definición

Una persona con rasgos de impulsividad es aquella que muestra un comportamiento caracterizado por poca o ninguna previsión, reflexión o consideración de las consecuencias de una acción, particularmente una que implica la toma de riesgos (*APA Dictionary of Psychology*, 2015).

La impulsividad se ha descrito a partir de cinco dimensiones: urgencia positiva, urgencia negativa, falta de perseverancia, falta de premeditación y búsqueda de sensaciones (Whiteside & Lynam, 2001). En una revisión sistemática se encontró que la urgencia se ha asociado con un reclutamiento excesivo de la actividad de la CPF lateral que resulta en una falla en la

autorregulación (Kozak et al., 2019). La falta de premeditación se ha asociado con la disminución de los volúmenes de MG en la ínsula y el putamen y se postula que se relaciona con la eficacia de los procesos de toma de decisiones. La falta de perseverancia o la falta de escrupulosidad están relacionadas con el deterioro de la función de la CCA y las CPF anterior izquierda y ventrolateral izquierda, relacionadas con conductas de riesgo. Finalmente, la búsqueda de sensaciones se ha asociado con la activación de regiones relacionadas con la motivación, la excitación y el refuerzo, como la COF posterior y la ínsula. Además, de acuerdo a los mismos autores, se ha propuesto que el control ineficiente, la recompensa fuerte y las señales débiles para evitar el daño contribuyen al uso de sustancias, lo cual conduce a un desequilibrio entre los sistemas de control cognitivo “*top-down*” y “*bottom-up*” (entre la CPF y el sistema subcortical de incentivos-recompensa) que a su vez conllevan a conductas de riesgo como la experimentación con sustancias adictivas (Kozak et al., 2019).

Algunos instrumentos de autorreporte que se han utilizado para evaluar la impulsividad son la Escala de Impulsividad de Barratt (*Barratt Impulsiveness Scale; BIS-11*), el Cuestionario de Impulsividad de Eysenck (I_7), el Cuestionario de Personalidad Multidimensional (MPQ), la Escala de Conducta Impulsiva (IBS), entre otros. Además, existen tareas conductuales para medir la impulsividad como la Tarea de descuento por retraso de Kirby (KDDT), la Tarea de juego de Cambridge (CGT), tareas go/no-go, la Tarea de tiempo de reacción de la señal de parada (SSRT), entre otras (Kozak et al., 2019).

Impulsividad y dependencia a cocaína

Se sugiere que la impulsividad juega un papel clave en el inicio y la progresión de la adicción a la cocaína (Moreno-López, 2012). Altos niveles en el rasgo de impulsividad se han asociado con una unión más baja del autorreceptor de dopamina en el cerebro medio y una

mayor liberación de dopamina inducida por anfetaminas en el cuerpo estriado. Esto sugiere que la desregulación en las vías de proyección dopaminérgica ascendente que favorecen la recompensa y la motivación, puede producir déficits en el control de los impulsos, lo cual es una característica crítica en el abuso de sustancias (Buckholtz et al., 2010).

Moreno-López et al. (2012) encontraron diferencias significativas en la forma en que las dimensiones de impulsividad, incluidas la búsqueda de sensaciones, falta de perseverancia, falta de premeditación, urgencia negativa y urgencia positiva (medidas a través de la *UPPS-P Impulsive Behavior Scale*), correlacionaron con los volúmenes de MG en los usuarios de cocaína frente a los controles. Los pacientes con DC tenían niveles más elevados de impulsividad y estas puntuaciones se correlacionaron negativamente con los volúmenes de MG en la circunvolución frontal inferior izquierda, la ínsula y el putamen (áreas relacionadas con la falta de premeditación) y el giro frontal medio izquierdo (relacionado con la urgencia negativa); es decir, a menor volumen de MG en dichas áreas, mayores niveles del rasgo de impulsividad.

En cuanto al perfil cognitivo de la impulsividad en las personas con DC, un estudio previo (Fernández-Serrano et al., 2012) comparó a dichos sujetos contra individuos controles sanos en pruebas de inhibición (prueba de *Stroop* y *go/no go*), relacionadas con la impulsividad, y pruebas de perseveración (inversión y *Revised strategy application test (R-SAT)*), relacionadas con la compulsividad en la adicción. Se encontró que, comparados con los individuos sanos, los sujetos con DC tuvieron puntuaciones más elevadas del rasgo de impulsividad y un rendimiento significativamente más bajo en las pruebas neuropsicológicas de inhibición y perseveración de respuesta, con efectos perjudiciales específicos de la duración del consumo de cocaína en esta última, pues la duración del consumo fue el principal predictor de la perseveración. Concluyeron que la personalidad impulsiva y la exposición a la cocaína contribuyen conjuntamente a los

déficits en la respuesta perseverante o compulsiva en la adicción, la cual tiene que ver con el consumo compulsivo en el que el individuo pierde el control sobre el comportamiento habitual y se vuelve incapaz de revertir los patrones de respuesta repetitivos.

Toma de riesgo

Definición

De acuerdo con Verdejo-Garcia et al. (2018), la toma de riesgo es uno de los cuatro componentes cognitivos de la toma de decisiones. La toma de riesgo se puede definir como un patrón conductual de involucrarse innecesariamente en actividades o comportamientos que son peligrosos o que están altamente sujetos al azar. Este patrón de comportamiento a menudo se asocia con el juego de apuestas, los comportamientos sexuales de alto riesgo, los deportes extremos y el abuso de sustancias (*APA Dictionary of Psychology*, 2015; Ernst & Paulus, 2005). Así, se ha identificado un aumento significativo en la toma de decisiones riesgosas en personas usuarias de sustancias adictivas, incluida la cocaína, en comparación con los no usuarios (Chen et al., 2020). Asimismo, esta toma de decisiones arriesgadas está fuertemente relacionada con el consumo compulsivo e incontrolado, lo que desencadena un patrón de comportamiento repetido de búsqueda y uso de las sustancias (Yucel & Lubman, 2007).

De acuerdo con Ernst & Paulus (2005), la toma de decisiones depende de tres conjuntos de procesos: 1) la evaluación y formación de preferencias entre las opciones posibles, en este proceso participan principalmente la CPFDL, CCA dorsal, lóbulo intraparietal superior, giro temporal superior e ínsula anterior, 2) la selección y ejecución de una acción, en donde participan principalmente el estriado dorsal y ventral y la corteza motora suplementaria y 3) la experiencia

o evaluación de un resultado, en el cual se involucran la CPFDL, lóbulo intraparietal superior, CPF ventral lateral y medial, CCA ventral y amígdala.

Específicamente, la toma de decisiones riesgosas se ha relacionado con una mayor activación en el NAcc, la ínsula anterior y la CCA; de igual manera se ha relacionado con regiones frontales incluidas la CPF dorsomedial y la CPFDL (Duell et al., 2022; Leota et al., 2021; Tisdall et al., 2020).

Asimismo, se ha asociado a la toma de riesgo con una menor expresión del ARNm del receptor dopaminérgico D2 del estriado, encontrando además que la activación farmacológica de los receptores D2/3 en el estriado ventral induce una disminución en la asunción de riesgos, lo cual puede representar un factor predisponente no solo para la toma de decisiones desadaptativas sino también para el consumo de cocaína (Mitchell et al., 2014).

La toma de riesgo se ha medido mediante instrumentos incluidos el *Balloon Analogue Risk Task (BART)*, el *Game of dice task (GDT)* y el *Iowa Gambling Task (IGT)*. El primero se trata de una prueba computarizada que implica un comportamiento arriesgado real para el cual, como suele ser el caso en situaciones del mundo real, el riesgo se recompensa hasta un punto en el que mayor riesgo da como consecuencia peores resultados; mientras que el *GDT* se utiliza para evaluar la toma de decisiones de un participante en condiciones de riesgo (Gorini et al., 2014; Lejuez et al., 2002). Por último, el *IGT* es una tarea de evaluación de la toma de decisiones bajo condiciones de riesgo e incertidumbre utilizando cuatro barajas de cartas virtuales en una pantalla de computadora, con contingencias descubiertas por ensayo y error (Kozak et al., 2019).

Toma de riesgo y dependencia a cocaína

Como se mencionó anteriormente, el consumo de sustancias adictivas se asocia con una elevada asunción de riesgos. Mitchell et al. (2014) encontraron que la toma de riesgos elevados

durante la adolescencia puede aumentar la vulnerabilidad al consumo de cocaína más adelante en la vida de los usuarios, y que el consumo de cocaína, a su vez, puede causar aumentos duraderos en la toma de riesgos, creando potencialmente un "círculo vicioso" de toma de riesgo elevada y consumo de cocaína.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)

Descripción de la técnica

La estimulación magnética transcraneal (EMT) está basada en la ley de inducción electromagnética descubierta por Michael Faraday en 1838, bajo la premisa de que “cualquier pulso de corriente eléctrica que accede a la corteza cerebral a través de una bobina es capaz de generar una corriente iónica secundaria en el cerebro, desencadenando potenciales de acción, especialmente en las partes superficiales del cerebro” (Kropotov, 2016).

Así, se puede entender la EMT como una técnica de estimulación cerebral no invasiva e indolora que, a partir de la generación de campos magnéticos, induce corrientes eléctricas en el cerebro provocando potenciales de acción y activación de redes cerebrales (Platz, 2016; Lefaucheur, 2019). Un potencial de acción es toda secuencia rápida de cambios en el voltaje de una membrana neuronal como consecuencia del movimiento de iones, extracelulares e intracelulares, con la finalidad de ejercer actividad cerebral.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) hace referencia a la combinación de tres o más pulsos a una intensidad determinada y que puede entenderse como un estilo de estimulación capaz de modificar la excitabilidad cortical por largos periodos de tiempo y a cierta distancia de la región estimulada según la naturaleza de los circuitos neuronales estimulados (Lefaucheur, 2019).

La EMTr puede ser ocupada en procesos terapéuticos que varían según los efectos que se desea generar en la corteza cerebral, de modo que el tipo de protocolo y de bobina a aplicar cambia entre entidades clínicas. Al ser implicada en intervenciones terapéuticas puede ejecutar dos tipos de tratamientos que se definen por la frecuencia ocupada. El primer tratamiento se conoce como “de baja frecuencia” pues la estimulación aplicada es inferior a 1 Hz. El segundo tratamiento consiste en una estimulación de alta frecuencia, superior a 5 Hz, induciendo potenciación a largo plazo y mejorando la conectividad sináptica. Se asocia también con expresiones génicas y síntesis de proteínas que favorecen la neuroplasticidad y neuroprotección (Chervyakov et al. 2015). Considerando lo anterior, es importante la continuidad y repetición de dichas sesiones para fomentar, favorecer y prolongar los efectos deseados, los cuales pueden clasificarse en “efectos en línea”, es decir, aquellos que ocurren durante la estimulación y los “efectos fuera de línea” siendo los que duran más allá del periodo de estimulación y se vinculan con cambios cognitivos (Burke, Fried & Pascual-Leone, 2019).

A pesar de que existen diferentes dispositivos para aplicar la EMT, existe un procedimiento universal para llevar a cabo los protocolos. El procedimiento inicia con la obtención del umbral motor, definido como la intensidad mínima de un pulso en corteza motora para provocar movimiento en un músculo objetivo. Posteriormente se ubica la región que se va a estimular a través de diferentes herramientas o estrategias, tales como medición de la cabeza a través del sistema 10-20, por neuronavegación u ocupando un gorro estilo “natación” (Lefaucheur, 2019), para finalmente comenzar el protocolo de estimulación.

Usos de la EMTr

La EMTr es una herramienta terapéutica promisoriosa de reciente descubrimiento, de la cual aún se están investigando sus efectos clínicos en diferentes patologías neuropsiquiátricas. Al

momento, existen limitadas guías basadas en la evidencia sobre su uso terapéutico. Dicha evidencia se clasifica según la calidad y consistencia que obtuvieron los resultados al ser investigados, lo cuales pueden ser categorizados en: A) Evidencia coherente y de buena calidad orientada al paciente, B) Evidencia orientada al paciente inconsistente o de calidad limitada y C) No hay evidencia de investigación directa, por lo que se obtiene de consensos, práctica habitual, opinión de expertos o series de casos (Ebell et al., 2004).

A continuación se mencionan algunas patologías psiquiátricas en las que se ha encontrado evidencia del efecto de la EMTr. En primer lugar se encuentra la depresión, pues es de las primeras patologías psiquiátricas que ha demostrado tener eficacia definitiva (Nivel A) en la reducción de los síntomas después de recibir estimulación en la CPFDL izquierda usando una bobina en forma de 8 o H1. Asimismo, se ha encontrado que para el dolor neuropático, la EMTr tiene una eficacia analgésica definitiva (Nivel A) cuando se estimula de manera contralateral al dolor. Para la enfermedad de Parkinson la EMTr presenta una probable eficacia (Nivel B) para disminuir la sintomatología motora y depresiva. Con respecto a accidentes cerebrovasculares motores la estimulación en segmento contralesional en etapa post aguda tiene una eficacia definitiva (Nivel A), cuando se da ipsilesional la eficacia es probable (Nivel B) y cuando se da contralesional en etapas crónicas muestra una eficacia posible (Nivel C). Para la esclerosis múltiple la EMTr presenta una eficacia probable (Nivel B) para reducir la espasticidad de las extremidades inferiores. También se ha demostrado que la EMTr en enfermedad de Alzheimer tiene una posible eficacia (Nivel C) para mejorar la función cognitiva, la memoria y el nivel de lenguaje cuando es etapa temprana de la enfermedad. Ante la sintomatología de tinnitus crónico se encuentra una posible eficacia (Nivel C) cuando se da contralateral al oído afectado. Finalmente, se encontró una probable eficacia (Nivel B) de EMTr a la CPDL derecha en estrés

postraumático y posible eficacia (Nivel C) de EMTr a la CPDL derecha en trastorno obsesivo compulsivo y disminución de los síntomas negativos en esquizofrenia cuando se da estimulación a la CPFDL izquierda (Chail et al., 2018; Lefaucheur, 2019).

Ahora bien, la FDA únicamente ha aprobado la EMTr como tratamiento para el trastorno obsesivo compulsivo, depresión mayor y depresión mayor comórbido con ansiedad, migraña y cesación de cigarro (Cohen et al., 2022).

En cuanto al consumo de la cocaína, existen diversos estudios que han investigado el efecto de la EMTr en la reducción del *craving* a la droga, la ingesta y síntomas psiquiátricos que acompañan el padecimiento. Dichas investigaciones se reportan a continuación (Tabla 1).

Tabla 1.

Investigaciones sobre EMTr y consumo de cocaína.

Autor	Muestra	Objetivo	Protocolo EMTr	Resultados
Camprodon et al., 2007	6 sujetos con DC	Conocer el efecto terapéutico de una sola sesión de EMTr en la CPFDL derecha e izquierda en la reducción del <i>craving</i>	1 sesión de estimulación Frecuencia de 10Hz Duración de 2 semanas Intensidad de 90% del umbral motor individual	↓ <i>craving</i> (Efecto transitorio)
Politi et al., 2008	36 sujetos con DC	Conocer si la estimulación de la CPFDL izquierda modula el <i>craving</i> por la cocaína	10 sesiones de estimulación Frecuencia de 15Hz Intensidad de 100% del umbral motor individual	↓ <i>craving</i>
Terraneo et al., 2016	45 pacientes con DC	Evaluar la seguridad y efectividad de la EMTr excitatoria en la CPFDL izquierda	Bobina Cool B70 Frecuencia de 15 Hz 29 días de estimulación Intensidad de 100% del umbral motor individual	↓ consumo ↓ síntomatología depresiva
Rapinesi et al., 2016	7 participantes ambulatorios con DC	Evaluar el efecto la estimulación bilateral de la CPFDL a altas frecuencias en el ansia por cocaína	Bobina H1 20 sesiones de estimulación Frecuencia de 15Hz Duración de 4 semanas consecutivas Intensidad al 100% del umbral motor individual	↓ ansia por cocaína

Bolloni et al., 2016	10 participantes con DC	Conocer el efecto terapéutico de la EMTr aplicada en la CPF bilateral en la reducción de la ingesta de cocaína	Bobina H Frecuencia de 10 Hz 3 sesiones a la semana Duración de 4 semanas consecutivas 100% de umbral motor individual	↓ consumo
Martínez et al., 2018	27 participantes asignados en tres grupos: alta frecuencia, baja frecuencia y placebo.	Conocer si la estimulación de alta frecuencia aplicada en la CPF medial y la CCA reducirá la autoadministración de cocaína en comparación con las bajas frecuencias y <i>sham</i>	Bobina H7 Frecuencia a 10Hz Estimulación de baja frecuencia a 1Hz Duración de 3 semanas Umbral motor iniciado a 90% con aumento progresivo Seis participantes en cada uno de los grupos	↓ consumo en grupo de alta frecuencia en comparación con baja frecuencia y <i>sham</i>
Pettoruso et al., 2019	20 participantes con DC	Evaluar la efectividad de la EMTr aplicada en la CPFDL izquierda, sobre el <i>craving</i> y el consumo de cocaína, así como su efecto sintomatología general, estado hedónico y de ánimo, ansiedad, insomnio, tendencias suicidas	Bobina Cool B80 2 sesiones consecutivas de 13 minutos por 5 días y posterior mantenimiento 100% de umbral motor individual	↓ consumo y sintomatología relacionada con la abstinencia ↓ sintomatología psiquiátrica (depresión, ansiedad, ideación suicida y anhedonia)
Sanna et al., 2019	47 de pacientes ambulatorios con DC	Comparar los efectos de las sesiones de tratamiento Estimulación Intermitente Theta Burst (EITB) frente a EMTr de alta frecuencia en pacientes con DC aplicadas en la CPF bilateral	Bobina H4 20 estimulaciones a 5 Hz por 4 semanas Intensidad de 100% del umbral motor individual 22 sujetos Protocolo de EITB: 20 estimulaciones a 50Hz por 4 semanas Intensidad de 80% del umbral motor individual 25 sujetos	↓ consumo y <i>craving</i> , indistintamente del protocolo recibido
Gómez-Pérez et al., 2020	87 pacientes con DC	Evaluar la relación entre la calidad del sueño autopercebida y las variables del patrón de estrés tratados con un protocolo de EMTr aplicado en la CPFDL izquierda	Bobina “Cool-B80 butterfly” 10 sesiones de estimulación Frecuencia a 15 Hz Duración de 5 días y posterior mantenimiento 100% del umbral motor individual	↓ sintomatología afectiva y puntuaciones de sueño

Garza-Villarreal et al., 2021	44 sujetos con DC	Determinar la eficacia clínica de la EMTr excitatoria aplicada en la CPFDL izquierda en el craving y la impulsividad	2 sesiones diarias Frecuencia a 5Hz Duración de 2 semanas y posterior mantenimiento	↓ craving e impulsividad
-------------------------------	-------------------	--	---	--------------------------

↓: reducción

Como se puede observar, la EMTr demuestra tener efectos significativos en la reducción del consumo y *craving* por la cocaína, teniendo alta eficacia sobre todo cuando se brinda estimulación de altas frecuencias a la CPFDL izquierda. La mayoría de las investigaciones señaladas implican una duración amplia del tratamiento, enfocándose en el impacto sobre el consumo y *craving*, por lo cual, el estudio del efecto de una sola sesión sobre los procesos cognitivos implicados en la adicción, podría ser de relevancia para describir el impacto de la EMTr en estos y así contemplar su futura utilización en pacientes con déficits cognitivos.

Antecedentes

Es importante resaltar que actualmente no existen estudios que reporten el efecto agudo de la EMTr en personas con DC, ni el efecto sobre la impulsividad y la toma de riesgo en dichos pacientes. Sin embargo, a continuación se reportan algunas investigaciones que resultan relevantes para la presente investigación.

Primeramente, respecto a la toma de riesgo y la EMTr en sujetos sanos, Tulviste y Bachmann (2018) investigaron los efectos de la EMTr de baja frecuencia (1 Hz, 360 pulsos en total) aplicada a la CPFDL derecha sobre el comportamiento de riesgo durante una tarea de respuesta motora (*Game of skill task*), en la cual estaba involucrada también la toma de decisiones estratégica. El tema básico del juego era lanzar una pelota de tenis lo más cerca posible del techo, pero abstenerse de dejar que la pelota lo tocara. Alcanzar el techo con más

frecuencia indicaría una mayor asunción de riesgos, probablemente explicada por una preferencia desinhibida por premios inmediatos y una menor sensibilidad a las consecuencias negativas. Los resultados mostraron un aumento en las acciones de riesgo y encontraron que, después de la EMTr, la preferencia de los participantes cambió hacia recompensas inmediatas, mientras que se volvía significativamente menos sensible a las posibles consecuencias negativas, es decir, hubo una mayor toma de riesgo en los sujetos que recibieron la EMTr. Lo anterior coincide con el hecho de que las bajas frecuencias son consideradas como inhibitorias de la excitabilidad cortical (Chervyakov et al. 2015), lo cual estaría impactando en la toma de decisiones y explicaría el aumento de la toma de riesgo después de la EMTr.

Por otro lado, en el estudio de Camprodon et al. (2007) se investigó la eficacia de una sola sesión de EMTr de alta frecuencia para reducir el *craving* en sujetos adictos a la cocaína. Para esto, seis pacientes se sometieron a dos sesiones de EMTr de 10 Hz sobre la CPFDL izquierda o derecha. El *craving* se midió inmediatamente después y cuatro horas después de la EMTr, mediante escalas analógicas visuales. Los resultados mostraron que una sesión de EMTr de 10 Hz sobre la CPFDL derecha, pero no sobre la izquierda, redujo transitoriamente el *craving* en las personas con DC, resaltando que esta reducción desapareció después de cuatro horas.

Finalmente, se han utilizado otras técnicas de neuromodulación, como la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), en las que se ha visto una disminución de la toma de riesgo tras su aplicación. Tal es el caso del estudio de Gorini et al. (2014), en el que aplicaron tDCS en la CPFDL derecha e izquierda con la finalidad de determinar los efectos de la estimulación en ambas regiones con dos tareas de riesgo, entre ellas el *BART*. Sus resultados determinaron una disminución significativa en la toma de decisiones riesgosas, tanto en sujetos sanos como en sujetos con DC.

Planteamiento del problema

Cada vez hay mayor evidencia de que la EMTr podría resultar una alternativa funcional para el tratamiento de la dependencia a cocaína. Sin embargo, poco se sabe acerca de los probables cambios cognitivos derivados de esta intervención, especialmente en aquellos dominios involucrados en la conducta adictiva, como lo son la toma de riesgo y la impulsividad. Al respecto, se encontró literatura muy limitada acerca del papel de la EMTr en dichos dominios en sujetos sanos y ninguna investigación que implicara adicción a la cocaína. Además, estudios previos que involucran la toma de riesgo, han utilizado EMTr de bajas frecuencias, por lo que este sería el primer reporte que evalúe el efecto de la EMTr a altas frecuencias (5 Hz) sobre la toma de riesgo e impulsividad en individuos con DC.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto agudo de la EMTr a 5 Hz aplicada en la CPFDL izquierda sobre la toma de riesgo en pacientes con DC?

Objetivos

General

Determinar el efecto agudo de una sesión de EMTr a 5 Hz aplicada en la CPFDL izquierda sobre la toma de riesgo en pacientes con DC a través de una evaluación neuropsicológica pre-test y post-test mediante los instrumentos *IGT* y *BART*.

Específicos

1. Analizar las diferencias en los niveles de toma de riesgo pre-test entre los grupos (placebo/*sham* y real), medida a través del *IGT*.

2. Analizar las diferencias en los niveles de toma riesgo post-test entre los grupos (placebo/*sham* y real), medida a través del *BART*.
3. Analizar si existe relación entre los niveles de impulsividad, medidos a través del *BIS-II*, y la toma de riesgo, medida a través del *BART*.

Hipótesis

1. Existirá una disminución en la toma de riesgo de los participantes con DC tras recibir una sesión de EMTr real de 5 Hz aplicada en la CPFDL izquierda en comparación con quienes recibieron el *sham*.
2. Existirá una correlación positiva entre los niveles de impulsividad y toma de riesgo, es decir, a mayores niveles de impulsividad, mayor toma de riesgo.

Definición de Variables

Tabla 1.

Definición de las variables.

Variable	Definición		Nivel de medición	Instrumento
	Conceptual	Operacional		
Dependencia a cocaína	Patrón desadaptativo de consumo con deterioro significativo en un periodo de 12 meses y que cumpla tres o más de los siguientes puntos: (1) tolerancia, (2) abstinencia, (3) consumo de la sustancia con frecuencia y cantidad mayor a la que inicialmente se buscaba, (4) esfuerzos infructuosos para interrumpir o disminuir el consumo de la sustancia, (5) empleo de grandes cantidades de tiempo para el consumo o adquisición de la sustancia, (6) reducción	Que el individuo reporte consumo de la sustancia por un tiempo significativo y que cumpla con los criterios necesarios para el diagnóstico de DC de acuerdo al DSM-IV.	Medición nominal	Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI-PLUS)

	de actividades o de recreación debida al consumo y (7) continuar el consumo a pesar de la presencia de problemas psicológicos o físicos debidos al consumo (American Psychiatric Association, 2000).			
Estimulación Magnética Transcranial Repetitiva (EMTr)	La EMT es una herramienta neurofisiológica no invasiva que permite la estimulación de la corteza cerebral. Cuando el protocolo implica EMT repetitiva entonces se refiere a un tren de pulsos de EMT administrados en una sola región cortical que tiene efectos a largo plazo (Rotenberg, Horvath & Pascual-Leone 2014).	Consiste en una sesión de dos partes; cada sesión implica la administración de 50 repeticiones a 5 Hz (5 pulsos por segundo), con una duración intra e inter tren de 10 segundos, resultando en un total de 2500 pulsos, con un descanso de 25 minutos entre sesiones. Al finalizar se habrán administrado un total de 5000 pulsos.	Medición nominal	Estimulador MagPro R30 con bobina electromagnética activo/placebo (Cool-B65 A/P)
Toma de riesgo	Un patrón de involucramiento innecesario en actividades o comportamientos que son peligrosos o altamente sujetos al azar. Este patrón de comportamiento a menudo se asocia con el abuso de sustancias, el juego, los comportamientos sexuales de alto riesgo y los deportes extremos (American Psychiatric Association, 2015).	<i>Pre-test:</i> puntuación en el <i>IOWA gambling task (IGT)</i> : medida conductual de la toma de decisiones riesgosas (Buelow & Suhr, 2009). Será aplicado por computadora. <i>Post-test:</i> Puntuación en el <i>Balloon Analogue Risk Task (BART)</i> : medida conductual de toma de riesgo basada en laboratorio (Lejuez et al., 2002). Será aplicado por computadora.	Medición intervalar	<i>Iowa Gambling Task (IGT)</i> y <i>Balloon Analogue Risk Task (BART)</i>
Impulsividad rasgo	Describir o mostrar un comportamiento caracterizado por poca o ninguna previsión, reflexión o consideración de las consecuencias de una acción, particularmente una que implica tomar riesgos (American Psychiatric Association, 2015). De igual manera, se puede considerar a la impulsividad como un rasgo de la personalidad en el que la	Puntuación en la <i>Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)</i> : dicha escala valora la impulsividad a partir de impulsividad atencional o cognitiva, impulsividad motora e impulsividad no planificada (Patton et al., 1995). Será aplicado por computadora.	Medición intervalar	<i>Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)</i>

persona tiene un comportamiento rápido e imprevisto con poca previsión de las consecuencias (Mitchell et al., 2014).

Método

Diseño de estudio

La manipulación de la variable independiente se realizó en dos grados, considerando la presencia o ausencia de ésta (real o *sham*), teniendo entonces un grupo experimental (EMTr real) y un grupo control (*sham*) con asignación al azar. Asimismo, se realizaron dos mediciones para la toma de riesgo: pre-test a través del instrumento *IGT* y post-test a través del *BART*; y una medición pre-test para la impulsividad, a través del *BIS-11*.

La selección de los instrumentos estuvo determinada considerando el efecto de re-test introducido por Lievens et al. (2007) y Arendasy et al. (2013), el cual describe la tendencia a aumentar las puntuaciones a consecuencia de la aplicación repetida de las pruebas, ya sean diferentes o iguales. Por lo tanto, para medir la toma de riesgo, se utilizaron pruebas distintas que midieran el mismo constructo estudiado, con la finalidad de evitar el efecto previamente descrito.

Participantes

Universo, muestra y tamaño de muestra

Universo

La población de interés para este estudio son personas adultas con diagnóstico de DC de acuerdo con los criterios del DSM-IV (APA, 2000), evaluados por el departamento de psiquiatría

mediante la MINI-PLUS, y que asisten al Instituto Nacional de Rehabilitación Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) a tratamiento o en busca de un tratamiento para dicho trastorno.

Dado que el objetivo de esta investigación es conocer el efecto de la EMTr en variables específicas, no hay un número establecido de sujetos que conformen dicho universo. Por lo tanto, el cálculo del tamaño de la muestra se realizó a partir de la magnitud del efecto (ME) (Cohen, 1988) y se detalla más adelante.

Muestra y tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra a partir de la ME se realizó una búsqueda en diversas bases de datos, incluidas PubMed, ScienceDirect y SpringerLink utilizando las siguientes palabras clave: *transcranial magnetic stimulation, cocaine dependence, impulsivity y risk taking/risk aversion*. El objetivo de dicha búsqueda fue hallar algún estudio que incorporara las variables EMTr, DC y toma de riesgo o impulsividad en conjunto para, a su vez, obtener un dato acerca de la ME (Cohen, 1988) de la EMTr sobre las variables dependientes.

La búsqueda no arrojó ningún resultado pues hasta la fecha no existen estudios que analicen estas variables en conjunto (EMTr, DC, toma de riesgo y/o impulsividad). Sin embargo, se encontraron algunas investigaciones en las que se reporta la ME del control de la interferencia (medido con *Stroop Task*) y la toma de riesgo (medida a través del *Game of Skill Task*) en condiciones de estimulación simulada o *sham* y real (a 1 y 10 Hz respectivamente); en ellas, se reporta una eta cuadrada parcial (η_p^2) de 0.211 en el control de la interferencia y de 0.206 en la toma de riesgo (Li et al., 2017; Tulviste & Bachmann, 2018).

A partir de lo anterior, el cálculo del tamaño de la muestra se realizó con el programa para análisis de poder G*Power 3 (versión 3.1.9.2) de la Universität Düsseldorf (2021). Se

ingresó un valor de $\eta_p^2 = 0.2$, derivado de las investigaciones antes mencionadas (Li et al., 2017; Tulviste & Bachmann, 2018). Posteriormente, se determinaron los parámetros para los errores Tipo I y Tipo II, 0.05 y 0.20 respectivamente, que de acuerdo con algunos autores son los más utilizados en investigación clínica (Borkowf et al., 2012). Además se contempló un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con interacciones inter e intra grupos.

Los resultados arrojados por el programa indicaron un tamaño de muestra total de 34 participantes, para ser divididos en dos grupos: 17 para el grupo de EMTr real y 17 para el grupo de EMTr *sham*. Sin embargo, debido a limitaciones en el reclutamiento, el tamaño de muestra total para el estudio fue de 10 sujetos, seis para el grupo real y cuatro para el grupo *sham*.

Método de selección y asignación de los participantes

La selección de la muestra se llevó a cabo por medio de un muestreo no probabilístico por conveniencia (Hernández et al., 2014) dado que el diseño del estudio requiere una cuidadosa y controlada selección de casos que cubran con las características especificadas previamente.

Los participantes fueron reclutados en el INPRFM, mediante carteles o invitación verbal en dicho instituto, así como en otras instituciones especializadas en el tratamiento de pacientes con DC. Estos se incorporaron al estudio de manera voluntaria, firmando un consentimiento informado al momento de su ingreso.

La asignación de los participantes a cada uno de los grupos fue al azar, dado que se trata de un estudio de doble ciego, impidiendo que tanto los participantes como los investigadores tuvieran conocimiento de dicha asignación.

Criterios de inclusión, exclusión, suspensión y de seguridad de los participantes**Criterios de Inclusión**

1. Personas de edad entre 18 y 50 años.
2. Consumo de cocaína (cualquier presentación: polvo o piedra (*crack*); ya sea inhalada, fumada o inyectada) por un fase de al menos 12 meses con una frecuencia de tres veces o más por semana, con tiempo de abstinencia menores a un año durante el último año previo a la intervención.
3. Capacidad de dar su consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

1. Antecedentes personales o familiares de primer grado de cualquier trastorno neurológico clínicamente definido, incluyendo enfermedad orgánica cerebral, epilepsia, lesiones cerebrales o esclerosis múltiple.
2. Antecedente personal de neurocirugías, traumatismo craneoencefálico con pérdida del estado de alerta.
3. Contraindicación con criterios de seguridad para EMTr (detallados más adelante).
4. Uso actual de cualquier medicación con acción anti o pro-convulsivante como antidepresivos tricíclicos o neurolépticos.
5. Aumento de la presión intracraneal (lo cual reduce el umbral convulsivo).
6. Historia de trastorno depresivo mayor severo, esquizofrenia, trastorno bipolar, manía o hipomanía, trastorno obsesivo-compulsivo.

7. Historia de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, eventos cerebrovasculares o ataque isquémico transitorio o cualquier afección cardíaca actual bajo manejo médico.
8. Cualquier historia de convulsiones o detección de paroxismo en el electroencefalograma (EEG).
9. Historia de infección por VIH o positivo para la prueba de anticuerpos del VIH (por el potencial de neuroinfección).
10. Embarazo.

Criterios de Suspensión

1. Que exprese su deseo de dejar de participar.
2. Que se ausente por tres ocasiones seguidas a las sesiones agendadas sin previo aviso.

Criterios de Seguridad

Se excluye de EMT a personas que entren en contraindicación con las siguientes condiciones (Fitzgerald & Daskalakis, 2013; Najib & Horvath, 2014):

1. Electrodo intracraneales.
2. Implantes cocleares.
3. Otros dispositivos médicos implantados en el cuerpo del paciente que pueden entrar en interacción con el campo magnético (clips de aneurisma, placas implantadas en el cráneo, marcapasos).
4. Historia de eventos convulsivos o pérdida de la conciencia (desmayo).
5. Pacientes con epilepsia.
6. Lesiones cerebrales.

7. Detección de actividad paroxística a través de un estudio clínico de electroencefalograma (EEG).
8. Síndrome de abstinencia a sustancias.

Instrumentos

Evaluaciones clínicas

1. **Cuestionario demográfico autoaplicable:** reúne información general del participante, como edad, nivel educativo, nivel socioeconómico, estado civil, patrón de consumo de sustancias, historia previa de tratamiento para abandonar el consumo y empleo.
2. **MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Plus (MINI-PLUS):** entrevista diagnóstica estructurada dirigida a la detección u orientación diagnóstica de trastornos del Eje 1 del DSM-IV y la CIE-10 (Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1998). Cuenta con módulos para cada clase diagnóstica del DSM-IV, en el cual se explora el cumplimiento de criterios diagnósticos para cada trastorno psiquiátrico. Al final del módulo, permite que el evaluador determine la presencia de algún trastorno.

Evaluación neuropsicológica

1. **IOWA Gambling Task (IGT):** test computarizado, autoaplicable, utilizado para estudiar las funciones ejecutivas y la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre, así como la toma de riesgo. La tarea consiste en maximizar la cantidad de dinero ganado con el préstamo inicial (\$2,000) a través de la selección de una carta de cualquiera de los cuatro mazos diferentes, con una sola elección para cada prueba y un total de 100 ensayos (Aram et al., 2019). El instrumento tras una sola aplicación cuenta con una consistencia interna de 0.60 (Schmitz et al., 2018). Los resultados se obtienen produciendo una

puntuación total y puntuaciones netas para cada bloque de 20 ensayos. Además, permite examinar el número total de cartas seleccionadas de cada mazo y la cantidad total de dinero ganado.

- 2. *Balloon Analogue Risk Task (BART)*:** tarea computarizada basada en laboratorio que implica un comportamiento de riesgo para el cual, de manera similar a las situaciones del mundo real, el riesgo se recompensa hasta un punto en el que un mayor riesgo genera peores resultados (Lejuez, 2002). La prueba consiste en presentar un globo, que los participantes deben decidir hasta dónde inflarlo sin que éste explote. Con cada click que se dé para inflar el globo, los participantes ganan dinero (cinco centavos). Los participantes pueden decidir si seguir inflando el globo, con el riesgo de que explote y pierdan todo el dinero, o parar y dar click en “Colectar”, lo cual les asegura quedarse con su dinero (Lejuez, 2002). Varios estudios han demostrado una buena confiabilidad test-retest en diferentes muestras y condiciones de la prueba, reportando correlaciones de moderadas a fuertes, que van de 0.62 a 0.82 (Li et al., 2020).
- 3. *Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)*:** escala autoaplicable utilizada para medir el rasgo de impulsividad. Se trata de un cuestionario de 30 ítems con opciones de respuesta tipo Likert con valores que van de cero (“raramente o nunca”) a cuatro (“siempre o casi siempre”), los cuales se suman dando puntuaciones de 30 a 120 puntos, donde las más altas indican más impulsividad (Mathias et al., 2018). Evalúa tres disposiciones separables: impulsividad atencional o cognitiva (tomar decisiones cognitivas rápidas), impulsividad motora (actuar sin pensar) e impulsividad no planificada (falta de preocupación por el futuro). El instrumento cuenta con una consistencia interna con coeficientes alfa, que oscilan entre 0.79 y 0.83 (Patton et al., 1995). Se utilizará la versión

en idioma español validada por (Salvo & Castro, 2013), la cual cuenta con un coeficiente alfa de 0.77.

Procedimiento

Método de recolección de datos

- a. Fase 1:** la primera fase consistió en el reclutamiento de pacientes ambulatorios con tratamiento o en busca de tratamiento en el INPRFM, o de otras instituciones, a través de carteles o invitación verbal. Los interesados fueron citados en el INPRFM para una sesión de evaluación.
- b. Fase 2:** una vez dentro del INPRFM, se realizó una entrevista inicial con la finalidad de valorar y confirmar si cumplían con los criterios necesarios para ingresar al estudio. Posteriormente, se agendó una cita para aplicar el protocolo EMTr.
 - **Evaluaciones clínicas:** incluidas el cuestionario sociodemográfico y el MINI-PLUS, fueron aplicadas por un clínico experimentado (médico psiquiatra), en un espacio cerrado y libre de ruidos del exterior.
- c. Fase 3:** aplicación de pruebas neuropsicológicas y protocolo EMTr. Previo a la estimulación se aplicó el *IGT* y el *BIS-II*. Posterior a la estimulación se aplicó el *BART*.
 - **Evaluaciones cognitiva:** incluidas el *IGT*, *BART* y *BIS-II*, fueron aplicadas por un evaluador experimentado (investigadoras) a través de una computadora de escritorio, en un espacio cerrado y libre de ruidos del exterior.

Protocolo de EMTr

Para el protocolo de EMTr, primeramente se realizó una medición de cabeza para establecer los parámetros neuroanatómicos guía a través del método *Beam F3* (Beam et al.,

2009). Este es un procedimiento de bajo costo y con elevada precisión, el cual consiste en realizar tres mediciones exactas (nasion ainion, trago a trago y circunferencia de la cabeza), que posteriormente se ingresan en la aplicación *Beam F3* para obtener la localización de la CPFDL izquierda. Una vez encontrada la región, se realiza una limpieza en el área del cuero cabelludo y la frente con un gel abrasivo para evitar impedancia; posteriormente, con el paciente sentado y con la vista dirigida hacia el frente, se coloca la bobina en el sitio con un ángulo de 45° con respecto a la cisura interhemisférica y se da inicio al protocolo.

El protocolo consiste en una sesión de dos partes de EMTr con una duración total de 16 minutos cada una. Cada sesión implica la administración de 50 repeticiones a 5 Hz (5 pulsos por segundo), con una duración intra e inter tren de 10 segundos, resultando en un total de 2500 pulsos, con un descanso de 25 minutos entre sesiones. Al finalizar se habrán administrado un total de 5000 pulsos.

Debido a que este estudio contempla un grupo control (*sham*), previamente se asigna un dispositivo USB el cual contiene la condición a la que pertenece cada paciente (*sham* o real), la cual no es conocida ni por el evaluador ni por el participante. Antes de cada sesión, el estimulador indica la posición correcta de la bobina para cada paciente a través de la señalización de “Activado”, de manera que tanto el aplicador como el paciente continúan ciegos al tratamiento. La instrumentación es idéntica en ambas condiciones y, para asegurar el doble ciego, se colocan electrodos en la porción superior izquierda de la frente del participante, los cuales simulan la sensación de la estimulación real.

Plan de análisis de datos

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico *Statistical Package for the*

Social Sciences (IBM-SPSS Statistics) versión 25. Se obtuvieron datos descriptivos para las características sociodemográficas de la muestra incluidas edad, sexo, años de escolaridad, tiempo de consumo y tipo de consumo. Se utilizó el estadístico U de Mann-Whitney para comparar los grupos en los parámetros de línea base en cuanto a impulsividad y toma de riesgo, así como para el análisis de inferencia, el cual tuvo la finalidad de comparar los resultados del efecto de la intervención entre los grupos, definiendo como variables dependientes 1) el promedio total de clics en globos sin explotar y 2) el desempeño general (puntuación total) en el *BART*. Finalmente, se realizó un análisis de correlación de Spearman para analizar la relación entre los niveles de impulsividad y la toma de riesgo. Para todos los análisis se estableció una significancia de $p < .05$ de dos colas.

Resultados

Características sociodemográficas

Se obtuvieron descriptivos para edad, sexo, años de escolaridad, tiempo y tipo de consumo. Los grupos de estimulación *sham* y real no difirieron en la edad (grupo sham: media = 30.75 años, DE = ± 4.35 ; grupo real: media = 36.67 años, DE = ± 6.65), años de escolaridad (grupo sham: media = 13 años, DE = ± 2.97 ; grupo real: media = 14 años, DE = 2.97), edad de inicio de consumo (grupo sham: media = 25 años, DE = 4.39; grupo real: media = 28.33 años, DE = 8.8), ni tiempo de consumo (grupo sham: media = 6 años; DE = 4.77; grupo real: media = 8.33 años, DE = 7.25) (Tabla 1).

Tabla 1.

Características sociodemográficas de los participantes.

	Sham	Real	p	Muestra total
Edad (años): media \pm DE	30.75 \pm 4.35	36.67 \pm 6.65	.104	34.30 \pm 6.34

Sexo (hombre/mujer): <i>n</i>	1M/3H	6H		1M/9H
Años de escolaridad	13±2	14±2.97	.507	13.6±2.55
Edad de inicio de consumo: media±DE	25±4.39	28.33±8.81	.593	27±7.24
Tiempo de consumo (años): media±DE	6±4.77	8.33±7.25	.279	7.4±6.19
Tipo de consumo (cocaína en polvo/crack): <i>n</i>	1CP/3CR	2CP/4CR		3CP/7CR

Impulsividad y toma de riesgo

Se analizaron los niveles de impulsividad y toma de riesgo de los participantes antes de aplicar el protocolo de intervención de EMTr.

En la condición de línea base, la diferencia en los niveles de impulsividad total entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($U = 11.5$, $p = 0.915$), así como tampoco para alguno de sus dominios: impulsividad cognitiva ($U = 10$, $p = 0.668$), impulsividad motora ($U = 12$, $p = 1$) e impulsividad no planificada ($U = 11$, $p = 0.830$). Por otro lado, el desempeño global en la tarea de riesgo (*IGT*) de ambos grupos no mostró diferencias significativas ($U = 11.5$, $p = 0.915$); igualmente, la variable de asunción de riesgos, representada a partir de las respuestas desventajosas en el *IGT*, no presentó diferencias estadísticamente significativas ($U = 6.5$, $p = 0.240$) (Tabla 2).

Tabla 2.

Puntuaciones medias totales grupales (±DE) y comparación de medias de la impulsividad y toma de riesgo previas a la EMTr.

	Sham	Real	p
Impulsividad			
BIS-11 (total)	74.50 ± 16.84	74.66±21	.915
BIS-11 (cognitiva)	21±2.94	21.83±5.71	.668

BIS-11 (motora)	23.5±8.96	22.66±10.37	1
BIS-11 (no planificada)	30±6.32	30.66±6.62	.830
Desempeño en tarea de toma de riesgo			
IGT (total)	1750±389.98	1916.66±745.60	.915
IGT (respuestas ventajosas)	51±6.22	58.17±9.97	.240
IGT (respuestas desventajosas)	49±6.22	41.83±9.97	.240

Una vez aplicado el protocolo EMTr se evaluaron los niveles de toma de riesgo a través del *BART*. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si las variables de desempeño en el *BART* se distribuían normalmente, así como la prueba de Levene para determinar la homogeneidad de varianzas. Para la variable de toma de riesgo, la prueba no mostró evidencia de no-normalidad ($W = .969$, $p = 0.884$) y se cumplió el supuesto de homogeneidad de varianzas ($F = 0.009$, $p = 0.927$), al igual que en la variable de desempeño general ($W = .965$, $p = 0.843$; $F = 0.006$, $p = 0.939$). A pesar de que ambas variables cumplían con ambos supuestos (normalidad y homogeneidad de varianzas), se decidió utilizar la prueba no-paramétrica U de Mann-Whitney debido al tamaño reducido de la muestra ($n = 10$). Lo anterior debido a que algunos estudios han demostrado un mayor poder estadístico para pruebas no paramétricas comparadas con pruebas paramétricas en estudios de tamaños de muestra pequeños o con distribución anormal (Dwivedi et al., 2017).

La puntuación principal utilizada para medir la toma de riesgo en el *BART* fue el promedio de clics en los globos sin explotar, donde puntuaciones más altas indican una mayor propensión a asumir riesgos. En ella no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($U = 8.50$, $p = 0.476$), a pesar de encontrar una puntuación media mayor en el grupo *sham*

(media = 65.5, DE = 11.47) en comparación con el grupo real (media = 62.5, DE = 11.09). Por otro lado, el desempeño general en la tarea no mostró diferencias significativas entre los grupos ($U = 9.0$, $p = 0.610$). Sin embargo, la puntuación media total del grupo real (media = 562.5, DE = 261.38) fue mayor a la del grupo *sham* (media = 442.5, DE = 227.99), lo cual refleja un mejor desempeño en la tarea por parte de quienes recibieron la EMTr real (Figura 1).

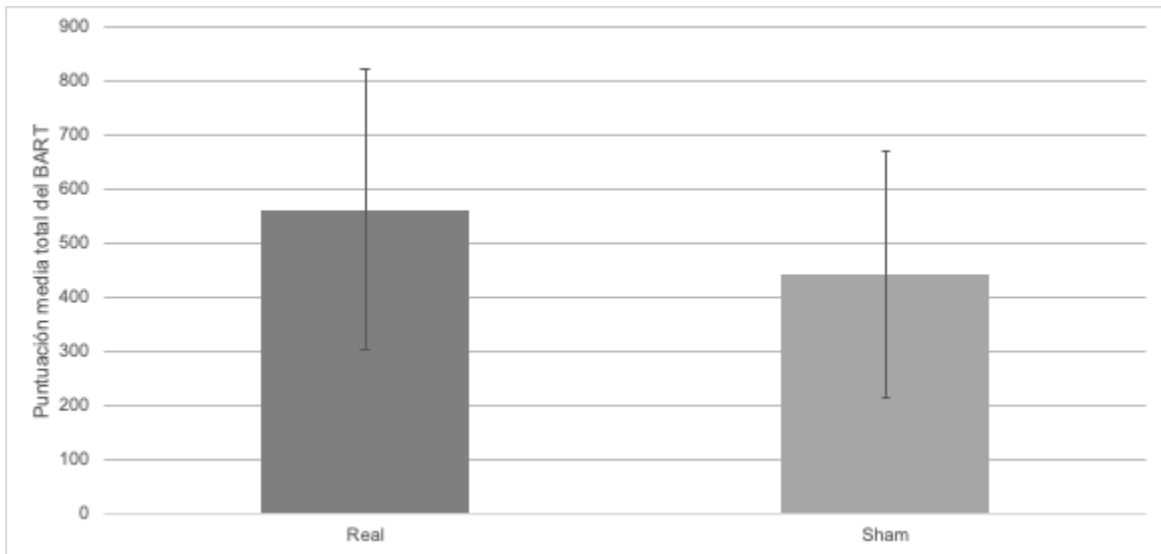


Figura 1. Desempeño en el BART a partir de la puntuación media total en cada grupo.

Finalmente, se realizó un análisis a partir del coeficiente de correlación de Spearman para comprobar si existía una relación entre los niveles de impulsividad (puntuación total en el *BIS-II*) y la toma de riesgo (promedio de clics en globos no explotados en el *BART*), el cual no resultó estadísticamente significativo ($r_s = -0.277$, $p = .438$).

Discusión

El presente estudio se centró en investigar los efectos de una sola sesión de EMTr a 5 Hz en la CPFDL izquierda sobre la toma de riesgo en pacientes con DC.

Previo a la aplicación del protocolo EMTr, en la condición de línea base, se evaluó el grado de impulsividad y toma de riesgo en los participantes. Los resultados indicaron que ambos grupos tenían un mismo nivel de impulsividad así como de toma de riesgo, medidas a través de la puntuación total en el *BIS-II* y de la cantidad de respuestas desventajosas seleccionadas en el *IGT* respectivamente. Lo anterior permitió situar a todos los sujetos dentro de un mismo perfil neuropsicológico respecto a la toma de riesgo e impulsividad.

Respecto a la impulsividad, en el estudio de Patton et al. (1995) se obtuvo una media de 69.26 puntos en el *BIS-II* en pacientes con abuso de sustancias, 71.37 puntos en población psiquiátrica general y 76.30 puntos en población carcelaria. De manera similar, en la revisión hecha por Stanford et al. (2009), se reportaron puntuaciones medias de impulsividad que van desde 65.6 a 69.7 puntos en pacientes con DC. Por otro lado, reportaron que en estudios previos se ha utilizado una puntuación total de 74, una desviación estándar por encima de la media informada por Patton et al. (1995), para designar alta impulsividad. Sin embargo, los autores sugieren que se debe usar una puntuación total de 72 o más para clasificar a un individuo como altamente impulsivo.

Con base en lo anterior, se puede afirmar que los sujetos en el presente estudio parten de un alto nivel de impulsividad (media = 74.5 *sham* y media = 74.6 reales), lo cual es esperado en dicha población. No obstante, a pesar de que la impulsividad es considerada un factor importante en la toma de riesgos, no influyó en el desempeño de los sujetos, pues, a diferencia de otros estudios en donde se ha encontrado una relación entre el desempeño en el *BART* y el nivel de impulsividad (Lejuez et al., 2002), no se encontró una correlación significativa entre ambas. Sin embargo, Gorini et al. (2014) tuvieron hallazgos similares, pues solo encontraron una leve correlación negativa no significativa entre la puntuación total del *BIS-II* y la toma de riesgo

evaluada a través del *BART*. De acuerdo a los autores, dichos resultados pueden ser atribuidos a diversos mediadores como los rasgos de personalidad. Estos últimos, al ser comórbidos con diferentes padecimientos psiquiátricos, modifican la manifestación conductual de la impulsividad, de tal forma que es necesario identificar los mecanismos compartidos que influyen en la gran variedad de comportamientos impulsivos. Sin embargo, debido a la poca consistencia en su definición y, por tanto, en su medición psicométrica, su estudio se vuelve de alta complejidad, así como un factor a considerar en futuras investigaciones (DeYoung & Rueter, 2011).

Posterior al tratamiento de EMTr real en comparación con el *sham*, se realizó una segunda evaluación cuyos resultados permiten señalar que los alcances de una sesión aguda de EMTr sobre la toma de riesgo no son significativos, por lo que a continuación se discuten dichos hallazgos.

En cuanto a la región estimulada, la CPFDL izquierda se seleccionó con base en la metodología aplicada en diversas investigaciones, las cuales implementaron un protocolo de EMTr en dicha área cortical por la efectividad que exhibe para modificar la conectividad anormal y disminuir el *craving*. Tik et al. (2017, 2023) demostraron que dos sesiones de EMTr sobre la CPFDL izquierda cambió la conectividad de la red de reposo, la cual comprende no sólo la región estimulada, sino también, la corteza cingulada dorsal, corteza prefrontal dorsomedial posterior, lóbulo parietal inferior, la corteza frontal inferior, posterior y lóbulos temporales. Dentro de estas regiones, la de mayor interés para el estudio es la corteza frontal inferior pues está involucrada, aunque no exclusivamente, en la toma de decisiones riesgosas (Nejati et al., 2018).

Lo anteriormente mencionado sustentaría la selección de la región estimulada, esperando que los cambios a nivel neurofisiológico y conectivo promovieran la modificación sobre los dominios cognitivos, toma de riesgo e impulsividad, y estos sobre la conducta adictiva. Sin embargo, contrario a lo previsto, se encontró que no hubo un efecto significativo de la EMTr sobre la toma de riesgo, lo cual se puede asociar a varios factores. El primero de ellos es que la estimulación de una región que no está directamente asociada con el dominio cognitivo pudiera impedir una modificación real y a largo plazo del funcionamiento neuronal y sus conexiones. Ahora bien, a pesar de que la COF parece recibir señalización proveniente de la CPFDL, de acuerdo con Tik et al. (2017), la duración del “efecto fuera de línea” resulta tener una corta duración, impidiendo la potenciación a largo plazo y, por lo tanto, dando lugar a cambios menores en la modulación de la actividad y la conectividad del cerebro. Lo anterior repercute negativamente en la modificación esperada sobre los dominios de toma de riesgo e impulsividad y el comportamiento adictivo.

Dichos resultados parecen asemejarse al estudio realizado por Gay et al. (2017), a partir del cual encontraron que el *craving* por el juego de apuestas, inducido por señales, exhibía una disminución moderada tras una sesión aguda de EMTr a 10 Hz en la CPFDL izquierda. Sin embargo, no se observaron diferencias en el comportamiento de juego, el cual fue medido a partir de la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown adaptada al juego patológico (PG-YBOCS) y por la puntuación numérica de los participantes de su deseo y control para jugar entre el tratamiento con rTMS real y *sham*. De modo que, tanto los datos obtenidos por Gay et al. (2017) como los hallazgos encontrados en la investigación actual, indicarían la necesidad de implementar un protocolo de mayor duración, es decir, más de una sesión de estimulación, para poder observar cambios significativos sobre el comportamiento adictivo.

Ahora bien, hasta la fecha no existe un protocolo preciso y puntual indicado para personas con conducta adictiva y varios estudios en el campo de la investigación presentan resultados diversos. En este sentido, Politi et al. (2008) determinaron que los efectos de la EMTr sobre el *craving* son observables hasta la séptima sesión de estimulación; mientras que Tik et al. (2017) establecen que los efectos no superan los treinta minutos posteriores a la estimulación. Por lo tanto, la duración de la estimulación, al igual que del número de sesiones podría ser otra variable de impacto sobre la eficacia del tratamiento. No obstante, al ser la EMTr una herramienta terapéutica novedosa cuya eficacia sigue en actual revisión, se continúa investigando la duración de los protocolos, así como el número de sesiones adecuadas que aseguren una modificación neuronal a largo plazo. Partiendo de estos datos, se cree que actualmente no existe un protocolo ideal que active de la misma manera los sustratos neuronales de todos los pacientes, lo cual es una limitante para todos los protocolos de EMTr en personas con DC.

De igual manera, se resaltan los resultados sobre la implementación de una técnica alterna de neuromodulación sobre la cognición. En este sentido, la estimulación de corriente directa, también conocida como tDCS, es otra herramienta de estimulación magnética que está actualmente en continuo estudio por los efectos que se han observado en diferentes patologías. En su estudio, Gorini et al. (2014) encontraron una disminución significativa en la toma de decisiones riesgosas posterior al protocolo de la estimulación con tDCS de la CPFDL, haciendo hincapié en la región derecha, dado que fue la de mayor respuesta tras recepción de estimulación anódica. Ante esto, concluyeron que la hipoactivación de regiones derechas provoca un aumento de las decisiones riesgosas, pero sin desestimar el rol esencial de la interacción interhemisférica entre las cortezas prefrontales para la toma de decisiones. No obstante, Khaleghi et al. (2020) exponen que la tDCS fomenta la disminución de la toma de riesgo, independientemente del

método, es decir tanto la facilitación o supresión de la actividad en ambas lateralizaciones en CPFDL. Estos resultados son contradictorios con los hallazgos de otros estudios, como el de Berryhill & Martin (2018), quienes determinan que la eficacia es modesta y por lo tanto, es controversial la utilidad de sesiones agudas de tDCS en relación a la toma de decisiones riesgosas. Además, las características individuales de los sujetos, tanto sanos como clínicos, modifican el tipo de respuesta que exhibirán tras el tratamiento y aspectos como la intensidad, duración, carga, lateralidad, momento de la estimulación y la técnica ocupada influyen en la intervención. Considerando los datos mencionados anteriormente, se puede concluir que existen resultados discordantes respecto a las técnicas de neuromodulación y se requiere continuar con la investigación de estas.

Por último, a pesar de encontrar una diferencia pequeña y modesta en el total de puntos obtenidos en el *BART*, es necesario destacar dicho hallazgo en la presente investigación, pues la mejora en el desempeño general de la tarea, observado en aquellos individuos que recibieron la EMTr real, podría sugerir el inicio de una serie de modificaciones en la excitabilidad cortical, de tal manera que la EMTr sería capaz, a su vez, de generar modificaciones en la cognición. Sin embargo, quedan interrogantes respecto al modelo de intervención aplicado, la región de estimulación y la duración del protocolo. Además de la consideración de aspectos individuales como rasgos de personalidad, excitabilidad cortical basal, adherencia terapéutica, tiempo transcurrido desde el último consumo, el papel facilitador del consumo de la sustancia sobre el desempeño cognitivo y la posible interacción con la EMTr activa/placebo para poder favorecer mejoras en el desempeño y, por tanto, en el funcionamiento cognitivo.

Conclusiones

La investigación realizada es una aproximación al análisis del efecto de la EMTr sobre los dominios cognitivos de toma de riesgo e impulsividad en pacientes con DC. El estudio se llevó a cabo con la finalidad de recopilar información que permitiera determinar factores que pudieran mejorar la cognición, promover y frenar el consumo, así como considerar tratamientos alternativos que pudieran prolongar la abstinencia. Sin embargo, tras la aplicación del protocolo los resultados obtenidos descartaron la hipótesis propuesta, determinando que una sola sesión de EMTr no ejerce el efecto deseado sobre la toma de riesgo. No obstante, los datos obtenidos no pueden ser generalizables ni considerados inalterables dadas las limitaciones del estudio, las cuales son descritas a continuación.

En primer lugar, el reducido tamaño de la muestra pudo haber limitado la posibilidad de alcanzar un poder estadístico significativo, disminuyendo así la probabilidad de encontrar diferencias entre los grupos. Asimismo, el estatus de consumo (consumo activo o abstinencia) pudo haber influido en el desempeño de cada participante durante las pruebas aplicadas, modificando así los resultados esperados.

De igual manera, es importante considerar las limitaciones respecto al diseño y la metodología utilizadas, ya que al pertenecer a una línea de investigación más amplia dentro de un instituto público, la selección y aplicación de pruebas neuropsicológicas se vio limitada.

Por otro lado, a pesar de que se propone a la EMTr como una alternativa en el tratamiento del abuso de sustancias, existen muy pocas instituciones tanto públicas como privadas en México que cuenten con estimuladores, provocando desplazamientos hacia los centros e instituciones que se adicionan al gasto de los pacientes y que podrían dificultar la adherencia al tratamiento.

Considerando lo anteriormente señalado, así como los resultados obtenidos, se plantean perspectivas futuras, principalmente dirigidas a continuar con investigaciones que permitan estandarizar protocolos de EMTr como herramienta terapéutica, teniendo presente sus efectos a corto y largo plazo. Asimismo, se debe explorar la posibilidad de que se integre la EMTr a tratamientos previamente establecidos, generando una intervención multidisciplinaria que incluya rehabilitación neuropsicológica de tal forma que esta sume a los cambios ejercidos por la EMTr y promueva otros más extensos, alcanzando múltiples dominios cognitivos. Por tanto, se hipotetiza que la rehabilitación neuropsicológica en toma de riesgo podría promover un cambio conductual y cognitivo favoreciendo la abstinencia y la recuperación de la dependencia a cocaína (Manning et al. 2017; Verdejo-Garcia et al. 2018).

Referencias

- American Psychiatric Association - APA. (1994). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-4* (4a. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- APA Dictionary of Psychology*. (2015). Recuperado 14 de octubre de 2022, de <https://dictionary.apa.org/>
- Aram, S., Levy, L., Patel, J., Anderson, A., Zaragoza, R., Dashtestani, H., Chowdhry, F., Gandjbakhche, A., & Tracy, J. (2019). The Iowa Gambling Task: A Review of the Historical Evolution, Scientific Basis, and Use in Functional Neuroimaging. *SAGE Open*, 9(3), 215824401985691.
- Arendasy, M., & Sommer, M. (2013). Quantitative differences in retest effects across different methods used to construct alternate test forms. *Intelligence*, 41(3), 181-192.
- Balconi, M., Losasso, D., Balena, A., & Crivelli, D. (2022). Neurocognitive Impairment in Addiction: a digital tool for executive function assessment. *Frontiers in Psychiatry*, 13.
- Berry, J., Van Gorp, W., Herzberg, S., Hinkin, C., Boone, K., Steinman, L., & Wilkins, J. (1993). Neuropsychological deficits in abstinent cocaine abusers: Preliminary findings after two weeks of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 32(3), 231-237.
- Berryhill, M., & Martin, D. (2018). Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Healthy and Clinical Populations. *The Journal of ECT*, 34(3), 25-35.
- Bolloni, C., Panella, R., Pedetti, M., Frascella, A., Gambelungho, C., Piccoli, T., Maniaci, G., Brancato, A., Cannizzaro, C., & Diana, M. (2016). Bilateral Transcranial Magnetic Stimulation of the Prefrontal Cortex Reduces Cocaine Intake: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, 7, 1–6.

Borkowf, C. B., Lee Johnson, L., & Albert, P. S. (2012). *Power and Sample Size Calculations.*

Principles and Practice of Clinical Research (Third Edit). Elsevier Inc.

Buckholtz, J., Treadway, M., Cowan, R., Woodward, N., Li, R., Ansari, M., Baldwin, R.,

Schwartzman, A., Shelby, E., Smith, C., Kessler, R., & Zald, D. (2010). Dopaminergic

Network Differences in Human Impulsivity. *Science*, 329(5991), 532.

Buelow, M., & Suhr, J. (2009). Construct Validity of the Iowa Gambling Task. *Neuropsychology*

Review, 19(1), 102-114.

Burke, M., Fried, P., & Pascual-Leone, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation:

Neurophysiological and clinical applications. *The Frontal Lobes*, 163(3), 73–92.

Cadet, J., & Bisagno, V. (2016). Neuropsychological Consequences of Chronic Drug Use:

Relevance to Treatment Approaches. *Frontiers in Psychiatry*, 6.

Camprodon, J., Martínez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M., & Pascual-Leone, A. (2007).

One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug and Alcohol*

Dependence, 86(1), 91–94.

Carroll, K. (1998). *A cognitive-behavioral approach: Treating cocaine addiction.* National

Institute on Drug Abuse; Rockville.

Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2016). *Impact of the DSM-IV to DSM-5*

Changes on the National Survey on Drug Use and Health. Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

Chail, A., Saini, R., Bhat, P., Srivastava, K., y Chauhan, V. (2018). Transcranial magnetic

stimulation: A review of its evolution and current applications. *Industrial Psychiatry*

Journal, 27 (2), 172.

Chan, B., Kondo, K., Freeman, M., Ayers, C., Montgomery, J., & Kansagara, D. (2019).

Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder—A Systematic review and Meta-analysis.

Journal of General Internal Medicine, 34(12), 2858-2873.

Chen, S., Yang, P., Chen, T., Su, H., Jiang, H., & Zhao, M. (2020). Risky decision-making in individuals with substance use disorder: A meta-analysis and meta-regression review.

Psychopharmacology, 237(7), 1893–1908.

Chervyakov, A., Chernyavsky, A., Sinitsyn, D., & Piradov, M. (2015). Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, (2da ed). Routledge.

Cohen, S., Bikson, M., Badran, B. & George, M. (2022). A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. *Brain Stimulation*, 15(1), 73-75.

Crunelle, C., Kaag, A., van W., van den Munkhof, H., Homberg, J., Reneman, L. & van den Brink, W. (2014). Reduced frontal brain volume in non-treatment-seeking cocaine-dependent individuals: Exploring the role of impulsivity, depression, and smoking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 7.

Danefff, M., & Jadavji, N. (2019). The Role of Synaptic Plasticity in the Pathophysiology of Cocaine Addiction. *Journal of Young Investigators*, 37(4), 33-38.

DeYoung, C., & Rueter, A. (2011). Impulsivity as a personality trait. *Guilford Press*, 345-363.

Dwivedi, A., Mallawaarachchi, I., & Alvarado, L. (2017). Analysis of small sample size studies using nonparametric Bootstrap test with pooled resampling method. *Statistics in Medicine*.

- Duell, N., Kwon, S., Do, K., Turpyn, C., Prinstein, M., Lindquist, K., & Telzer, E. (2022). Positive risk taking and neural sensitivity to risky decision making in adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience, 57*.
- Ebell, M., Siwek, J., Weiss, B., Woolf, S., Susman, J., Ewigman, B., & Bowman, M. (2004). Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *American family physician, 69*(3), 548–556.
- Ernst, M., & Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: A selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biological Psychiatry, 58*(8), 597–604.
- Fernández-Serrano, M., Perales, J., Moreno-López, L., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2012). Neuropsychological profiling of impulsivity and compulsivity in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology, 219*(2), 673–683.
- Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, J. Z. (2013). *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders: A Practical Guide*. Springer.
- Garza-Villarreal, E., Alcala-Lozano, R., Fernandez-Lozano, S., Morelos-Santana, E., Dávalos, A., Villicaña, V., Alcauter, S., Castellanos, F. X., & Gonzalez-Olvera, J. J. (2021). Clinical and functional connectivity outcomes of 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment in cocaine use disorder: A double-blind randomized controlled trial. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 6*(7), 745–757.
- Gay, A., Boutet, C., Sigaud, T., Kamgoue, A., Sevos, J., Brunelin, J., & Massoubre, C. (2017). A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-induced craving in patients with gambling disorder. *European Psychiatry, 41*(1), 68-74.

- Goldstein, R., Leskovjan, A., Hoff, A., Hitzemann, R., Bashan, F., Khalsa, S., Wang G., Fowler J. & Volkow, N. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 42(11),1447-1458.
- Goldstein, R., & Volkow, N. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11).
- Gómez-Pérez, L., Cardullo, S., Cellini, N., Sarlo, M., Monteanni, T., Bonci, A., Terraneo, A., Gallimberti, L., & Madeo, G. (2020). Sleep quality improves during treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with cocaine use disorder: a retrospective observational study. *BMC Psychiatry*, 20(1), 1–12.
- Gorini, A., Lucchiari, C., Russell-Edu, W. & Pravettoni, G. (2014). Modulation of Risky Choices in Recently Abstinent Dependent Cocaine Users: A Transcranial Direct-Current Stimulation Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.
- Gowin, J., May, A., Wittmann, M., Tapert, S., & Paulus, M. (2017). Doubling Down: Increased Risk-Taking Behavior Following a Loss by Individuals With Cocaine Use Disorder Is Associated With Striatal and Anterior Cingulate Dysfunction. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(1), 94-103.
- Hardey, S., Thomas, S., Stein, S., Kelley, R. & Ackermann, K. (2021, 19 octubre). *What Is Psychological Dependence?* American Addiction Centers.
<https://americanaddictioncenters.org/the-addiction-cycle/psychological-dependence>
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación* (6a Edición). Ciudad de México: McGraw-Hill.

- Hirsiger, S., Hänggi, J., Germann, J., Vonmoos, M., Preller, K., Engeli, E., Kirschner, M., Reinhard, C., Hulka, L., Baumgartner, M., Chakravarty, M., Seifritz, E., Herdener, M. & Quednow, B. (2019). Longitudinal changes in cocaine intake and cognition are linked to cortical thickness adaptations in cocaine users. *NeuroImage Clinical*, 21, 101652.
- Jiménez, S., Ángeles-Valdez, D., Villicaña, V., Reyes-Zamorano, E., Alcalá-Lozano, R., Gonzalez-Olvera, J., & Garza-Villarreal, E. (2019). Identifying cognitive deficits in cocaine dependence using standard tests and machine learning. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 95, 1-23.
- Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10).
- Khaleghi, A., Pirzad, G., Zarafshan, H., Ali, S., & Reza, M. (2020). Effects of transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex on risk-taking behavior. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74, 455-465.
- Kozak, K., Lucatch, A. M., Lowe, D. J. E., Balodis, I. M., MacKillop, J., & George, T. P. (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. In *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 71–91.
- Kropotov, J.D. (2016). Transcranial Magnetic Stimulation. *Functional Neuromarkers for Psychiatry*, 281-283.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. H., Janavs, J., & Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224–231.

- Lefaucheur, J. P. (2019). Transcranial magnetic stimulation. En *Handbook of Clinical Neurology*. (559–580). Elsevier B.V.
- Lejuez, C., Read, J., Kahler, C., Richards, J., Ramsey, S., Stuart, G., Strong, D. & Brown, R. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: The Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 8(2), 75-84.
- Leota, J., Kleinert, T., Tran, A., & Nash, K. (2021). Neural signatures of heterogeneity in risk-taking and strategic consistency. *European Journal of Neuroscience*, 54(9), 7214–7230.
- Li, X., Pan, Y., Fang, Z., Lei, H., Zhang, X., Shi, H., Ma, N., Raine, P., Wetherill, R. R., Kim, J., Wan, Y., & Rao, H. (2020). Test-retest reliability of brain responses to risk-taking during the balloon analogue risk task. *NeuroImage*, 209, 116495.
- Lievens, F., Reeve, C. L., & Heggstad, E. D. (2007). An examination of psychometric bias due to retesting on cognitive ability tests in selection settings. *Journal of Applied Psychology*, 92(6), 1672–1682.
- Manning, V., Verdejo-Garcia, A., & Lubman, D. I. (2017). Neurocognitive impairment in addiction and opportunities for intervention. *Current opinion in behavioral sciences*, 13, 40-45.
- Manterola, C., Quiroz, G., Salazar, P., & García, N. (2019). Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(1), 36-49.
- Martinez, D., Urban, N., Grassetti, A., Chang, D., Hu, M., Zangen, A., Levin, F., Foltin, R., & Nunes, E. (2018). Transcranial Magnetic Stimulation of Medial Prefrontal and Cingulate Cortices Reduces Cocaine Self-Administration: A Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*, 9.

- Mathias, C., Stanford, M., Liang, Y., Goros, M., Charles, N., Sheftall, A., Mullen, J., Hill-Kapturczak, N., Acheson, A., Olvera, R., & Dougherty, D. (2018). A test of the psychometric characteristics of the BIS-Brief among three groups of youth. *Psychological assessment, 30*(7), 847–856.
- McGovern, M. & Carroll, K. (2003). Evidence-based practices for substance use disorders. *Psychiatric Clinics of North America, 26*(4), 991-1010.
- Mitchell, M., Weiss, V., Beas, B., Morgan, D., Bizon, J., & Setlow, B. (2014). Adolescent risk taking, cocaine self-administration, and striatal dopamine signaling. *Neuropsychopharmacology, 39*(4), 955–962.
- Moreno-López, L., Catena, A., Fernández-Serrano, M., Delgado-Rico, E., Stamatakis, E., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2012). Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence, 125*(3), 208–214.
- Najib, U., & Horvath, J. (2014). Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. *Transcranial Magnetic Stimulation, 15–30*.
- Nejati, V., Salehinejad, M., & Nitsche, M. (2018). Interaction of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex (l-DLPFC) and Right Orbitofrontal Cortex (OFC) in Hot and Cold Executive Functions: Evidence from Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neuroscience, 369*, 109-123.
- O'Brien, C., Volkow, N. & Li, T. (2006). What 's in a Word? Addiction Versus Dependence in DSM-V. *American Journal of Psychiatry, 163* (5), 764–765.

- Patton, J., Stanford, M. & Barratt, E. (1995). Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology, 51*(6), 768-774.
- Pettorruso, M., Martinotti, G., Santacroce, R., Montemitro, C., Fanella, F., & di Giannantonio, M. (2019). rTMS Reduces Psychopathological Burden and Cocaine Consumption in Treatment-Seeking Subjects With Cocaine Use Disorder: An Open Label, Feasibility Study. *Frontiers in Psychiatry, 10*.
- Platz, T. (2016). *Therapeutic rTMS in neurology principles, evidence, and practice recommendations*. Springer Publishing.
- Politi, E., Fauci, E., Santoro, A., & Smeraldi, E. (2008). Daily Sessions of Transcranial Magnetic Stimulation to the Left Prefrontal Cortex Gradually Reduce Cocaine Craving. *American Journal on Addictions, 17*(4), 345–346.
- Rapinesi, C., Del Casale, A., Di Pietro, S., Ferri, V., Piacentino, D., Sani, G., Raccah, R., Zangen, A., Ferracuti, S., Vento, A., Angeletti, G., Brugnoli, R., Kotzalidis, G. & Girardi P. (2016). Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. *Neuroscience Letters, 629*, 43-47.
- Rosário, B., de Nazaré, M., Estadella, D., Ribeiro, D. & Viana, M. (2019). Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine. *Reviews in the Neurosciences, 31*(1), 59-75.
- Rotenberg, A., Horvath, J. & Pascual-Leone, A. (2016). *Transcranial Magnetic Stimulation*. Springer Publishing.
- Salvo, G. & Castro, S. (2013). Confiabilidad y validez de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11) en adolescentes. *Revista chilena de neuro-psiquiatría, 51*(4), 245-254.

Sanna, A., Fattore, L., Badas, P., Corona, G., Cocco, V., & Diana, M. (2019). Intermittent Theta Burst Stimulation of the Prefrontal Cortex in Cocaine Use Disorder: A Pilot Study.

Frontiers in Neuroscience, 13.

Schmitz, F., Kunina-Habenicht, O., Hildebrandt, A., Oberauer, K., & Wilhelm, O. (2018).

Psychometrics of the Iowa and Berlin Gambling Tasks: Unresolved Issues With Reliability and Validity for Risk Taking. *Assessment, 27*(2), 232–245.

Schwartz, E., Wolkowicz, N., De Aquino, J., MacLean, R. & Sofuoglu, M. (2022). Cocaine Use Disorder (CUD): Current Clinical Perspectives. *Substance Abuse and Rehabilitation,*

13.

Sheehan, D., Lecrubier, Y., Sheehan, K., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry, 19*(20), 22-33.

Silva, M. & Lee, J. (2023). Neurocognitive testing. En Elsevier eBooks, Encyclopedia of Sleep and Circadian Rhythms (552-557).

Simon, N., Mendez, I., & Setlow, B. (2007). Cocaine exposure causes long-term increases in impulsive choice. *Behavioral Neuroscience, 121*(3), 543–549.

Sinha, R. (2011). New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability.

Current psychiatry reports, 13(5), 398–405.

- Stanford, M., Mathias, C., Dougherty, D., Lake, S., Anderson, N., & Patton, J. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences, 47*(5), 385–395.
- Terraneo, A., Leggio, L., Saladini, M., Ermani, M., Bonci, A., & Gallimberti, L. (2016). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology, 26*(1), 37-44.
- Tik, M., Hoffmann, A., Sladky, R., Tomova, L., Hummer, A., Navarro de Lara, L., Bukowski, H., Pripfl, J., Biswal, B., Lamm, C., & Windischberger, C. (2017). Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *NeuroImage, 162*, 289-296.
- Tik, M., Woletz, M., Schuler, A., Vasileiadi, M., Cash, R., Zalesky, A., Lamm, C., & Windischberger, C. (2023). Acute TMS/fMRI response explains offline TMS network effects – An interleaved TMS-fMRI study. *NeuroImage, 267*, 1-9.
- Tisdall, L., Frey, R., Horn, A., Ostwald, D., Horvath, L., Pedroni, A., Rieskamp, J., Blankenburg, F., Hertwig, R., & Mata, R. (2020). Brain–Behavior Associations for Risk Taking Depend on the Measures Used to Capture Individual Differences. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 14*.
- Tulviste, J., & Bachmann, T. (2018). Diminished Risk-Aversion After Right DLPFC Stimulation: Effects of rTMS on a Risky Ball Throwing Task. *Journal of the International Neuropsychological Society, 25*(1), 72–78.
- van der Plas, E., Crone, E., van den Wildenberg, W., Tranel, D., & Bechara, A. (2009). Executive control deficits in substance-dependent individuals: a comparison of alcohol, cocaine, and methamphetamine and of men and women. *Journal of Clinical and Experimental*

Neuropsychology, 31(6), 706–19.

Verdejo-Garcia, A., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Albein-Urios, N. (2018). Neuropsychological Interventions for Decision-Making in Addiction: A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 29(1), 79-92.

Volkow, N., Wang, G., Tomasi, D., & Baler, R. (2013). Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 639–648.

Whiteside, S. & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and individual differences*, 30(4), 669-689.

Woicik, P., Moeller, S., Alia-Klein, N., Maloney, T., Lukasik, T., Yeliosof, O., Wang, G., Volkow, N., & Goldstein, R. (2009). The Neuropsychology of Cocaine Addiction: Recent Cocaine Use Masks Impairment. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1112-1122.

Yi, A., Belkonen, S. (2011). Neuropsychological Rehabilitation. En: Kreutzer, J., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY.

Yücel, M., Lubman, D., Solowij, N., & Brewer, W. (2007). Understanding Drug Addiction: A Neuropsychological Perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(12), 957-968.

Zhang, J., Fong, K., Ouyang, R., Siu, A., & Kranz, G. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 114(12), 2137-2149.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado



Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Consentimiento informado

Efecto a corto y a largo plazo de la estimulación magnética transcraneal repetitiva a 5 Hz sobre las funciones inhibitorias, apetencia y niveles plasmáticos de BDNF en pacientes con dependencia a cocaína.

Se le invita a participar en una investigación en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). Su participación es completamente voluntaria y puede retirarse de la investigación en cualquier momento.

Los tratamientos para abandonar el consumo de sustancias se componen principalmente de estrategias farmacológicas y psicológicas, sin embargo, se reconoce la necesidad de buscar nuevas alternativas que permitan mejorar los tratamientos existentes.

Actualmente se encuentra en estudio el uso de herramientas de estimulación cerebral como la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) para tratar padecimientos relacionados con el funcionamiento cerebral.

La EMTr es una técnica que permite estimular una región específica del cerebro a través de campos magnéticos producidos por una fuente de energía externa. Este tratamiento mostrado resultados favorables en pacientes con dependencia a cocaína, por ejemplo, tratamientos cortos de EMTr provocaron una disminución en el deseo por consumir cocaína (fenómeno conocido como *craving*). Sin embargo, existen preguntas aún por resolver acerca de este tratamiento, como si los efectos observados pueden mantenerse a lo largo del tiempo o si la disminución del *craving* se relaciona con la habilidad de las personas para detener ciertas acciones.

La participación en el presente estudio contribuirá a generar más información que permita responder estas preguntas y con ello, avanzar en la mejora de los tratamientos que actualmente se ofrecen. El estudio se dividirá en dos fases:

Fase corto plazo: Tiene una duración de 2 semanas. Durante este tiempo se van a comparar dos modalidades de estimulación: una modalidad de estimulación real y una de estimulación simulada (condición que también se conoce como placebo). Usted tiene una probabilidad de 50% de pertenecer a cualquiera de los dos grupos. La asignación a cada grupo es al azar, por lo que los investigadores no eligen a qué grupo pertenecerá, sino que lo determina una computadora.

COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN
APROBADO

Al término de este periodo de dos semanas se le comunicará qué modalidad recibió (real o placebo). Si usted recibió la modalidad placebo, se le ofrecerá tomar el tratamiento real que tomaría dos semanas más.

Fase largo plazo: Tiene una duración de 12 semanas (3 meses). En esta fase se aplican 2 sesiones de EMTr un día a la semana. En esta fase no existe grupo placebo, por lo que usted podrá estar seguro (a) que recibirá la modalidad real todo el tiempo.

Procedimiento

Se realizará un registro de la actividad eléctrica del cerebro. Posteriormente se realizarán evaluaciones clínicas, cognitivas y obtención de muestras de sangre y de orina. Cada evaluación es indispensable para cumplir los objetivos de la investigación. Los procedimientos mencionados se realizan en **tres momentos: antes y después de la fase de corto plazo (2 semanas) y al final de la fase de largo plazo (3 meses)**. Los tiempos que toma cada evaluación e información más detallada se encuentran a continuación.

Registro de electroencefalograma

Es un estudio que permite visualizar la actividad eléctrica cerebral y permite determinar que la EMTr no representa un riesgo mayor para usted. El día del registro se le solicitará que acuda con la cabeza lavada y sin productos para el cabello como geles o cremas, ropa de algodón y sin objetos en el cuerpo como collares o aretes. Se le pedirá que suspenda el uso de cualquier medicamento desde una noche previa al día al estudio y se le pedirá que continúe su uso una vez que se concluya el mismo. El procedimiento consiste en la colocación de una gorra con electrodos y en la aplicación de un gel conductor sobre el cuero cabelludo. Ni el gorro ni los electrodos causan algún tipo de molestia. Este estudio tiene una duración de una hora y solamente se realiza antes de comenzar el tratamiento.

Evaluaciones clínicas y cognitivas

La evaluación clínica consta de 12 cuestionarios que permiten confirmar el diagnóstico de dependencia a cocaína y evaluar su severidad, la intensidad del craving y reunir información sobre otros síntomas relacionados con la salud mental. También se van a recabar datos como edad, sexo, escolaridad, estado civil, etc. Estas evaluaciones se realizan mediante una entrevista un médico psiquiatra y/o psicólogo y tienen una duración aproximada de 2 horas.

La evaluación cognitiva consta de 6 tareas que requieren responder a estímulos frente a una computadora y 4 tareas que se realizan con lápiz y papel. Las tareas miden su capacidad para detener acciones de acuerdo con instrucciones específicas, la velocidad de respuesta ante

COMITE DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN
APROBADO

diferentes retos mentales y la habilidad para mantener información en el pensamiento. Esta evaluación dura 1 hora.

Monitoreo del consumo de sustancias en orina

Esta medición sirve para conocer si usted tuvo algún consumo de sustancias adictivas durante el internamiento. Consiste en depositar una muestra de orina en un frasco. Posteriormente personal capacitado procesará la muestra. La medición dura 5 minutos y se le solicitará los días 1, 3, 6, 8 y al término del tratamiento.

Toma de muestras de sangre

Las tomas de muestra de sangre servirán para medir una sustancia relacionada con cambios cerebrales llamada factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés). En este procedimiento se van a extraer 10 mililitros de sangre de una vena. Para obtener la muestra se coloca un torniquete a la altura del brazo, posteriormente una jeringa especial se introduce en una vena para extraer una pequeña cantidad de sangre. El procedimiento toma alrededor de 15 minutos considerando desde que llega al área de toma de muestra hasta que sale de ella. Las tomas de muestra se harán siempre por la mañana.

Almacenamiento de muestras sanguíneas

Posterior a la obtención de la muestra de sangre, ésta será almacenada en el Laboratorio de Neuropsicofarmacología de la Dirección de Investigación en Neurociencias del INPRFM hasta su análisis durante un tiempo máximo de 3 años. Dicho análisis consiste en la determinación de BDNF en el plasma sanguíneo. Por lo anterior solicitamos su autorización para almacenar las muestras durante dicho tiempo: Autorizo el almacenamiento de las muestras de sangre obtenidas en este estudio: SI NO

Costo

Ninguna de las evaluaciones generadas por la investigación ni el tratamiento de EMTr generan un costo para usted. Sin embargo, si al momento de leer este consentimiento informado usted no es paciente del INPRFM su ingreso al Instituto generará que usted cubra los costos de preconsulta (\$76) e historia clínica (\$152). Los costos de citas que tenga en los servicios que ofrece el INPRFM independientes de la investigación correrán por su cuenta y serán establecidos de acuerdo con el estudio socioeconómico (sin costo) que tendrá en su proceso de admisión como paciente.

Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr)

COMITE DE ÉTICA INVESTIGACIÓN
APROBADO

Consiste en la colocación de una bobina conductora en forma de 8 sobre la superficie del cráneo. Esta bobina emite pulsos magnéticos que estimulan una región cerebral en la región frontal izquierda llamada corteza prefrontal dorsolateral. Cada sesión tiene una duración de 20 minutos. Al día se aplicarán 2 sesiones divididas cada una por un descanso de 15 minutos.

Antes de comenzar el tratamiento y en el día 6 se obtendrá una medición de la intensidad requerida para administrar la EMTr. La medición se obtiene aplicando pulsos en las regiones que controlan los movimientos de la mano. Posteriormente se fijará la bobina de estimulación en la región frontal izquierda y se administrará el tratamiento.

Beneficios

1. El principal beneficio es que usted recibirá un tratamiento que ha mostrado una reducción en el craving en otras personas que padecen dependencia a cocaína. Si ocurriera en usted una reducción en el craving, esto podría contribuir con otros aspectos de su tratamiento para abandonar el consumo.
2. Si así lo desea, se le puede dar una retroalimentación sobre cualquiera de las mediciones clínicas o cognitivas que se buscan obtener en esta investigación.
3. Usted estaría contribuyendo con la generación de conocimientos que permitirán ofrecer nuevas alternativas de tratamiento a otros pacientes que padecen dependencia a cocaína.

Riesgos y probables molestias

El principal riesgo en protocolos de EMTr es la posibilidad de que ocurra una crisis convulsiva. Sin embargo, el cumplimiento de los criterios de seguridad para EMTr durante la evaluación y el estudio de electroencefalograma reducen al mínimo dicho riesgo. Si ocurriera una crisis convulsiva durante el tratamiento de EMTr usted será canalizado a la Unidad de Atención Psiquiátrica Continua (APC) del INPRFM donde se le brindará la atención necesaria.

La EMTr genera contracciones musculares que en ocasiones pueden provocar dolores de cabeza leves, la mayoría de las veces transitorios. Sin embargo, si dicho dolor requiriera de mayor atención, usted podrá acudir con su médico tratante para recibir indicaciones al respecto.

Antes y después de cada sesión de EMTr, personal capacitado le preguntará acerca de otras posibles molestias generadas durante el tratamiento. Si se identifica una molestia mayor en usted, se informará a los investigadores principales para que se procure la atención necesaria ante dicha situación.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
E=APROBADO

La toma de muestras sanguíneas provoca molestias ligeras generadas por la punción en el brazo. Ante esto el personal capacitado le dará indicaciones sobre el cuidado del área afectada para que dichas molestias se reduzcan al mínimo.

Cabe recalcar el alto valor que tendrá la muestra de sangre que usted nos va a proporcionar ya que previamente no se han estudiado los cambios en BDNF bajo el tratamiento que usted va a recibir. Su muestra permitirá generar conocimiento sumamente valioso para ayudar a otros pacientes con dependencia a cocaína en el futuro.

Ya que el tratamiento y las evaluaciones se realizan en el INPRFM se le pedirá que se transporte a dicha Institución de lunes a viernes durante un período de 2 o 4 semanas, dependiendo si participa en el grupo real o en el grupo placebo, además del período de 12 semanas una vez por semana. Esto podría generar algunas molestias relacionadas con la transportación, así como que se disponga de tiempo para recibir el tratamiento (1 hora cada día) y para acudir a las evaluaciones (entre 1 y 3 horas) en diferentes momentos de la investigación. Si usted experimenta alguna molestia debida al tiempo requerido, los investigadores podrán ofrecerle algunas alternativas que reduzcan al mínimo dichas molestias.

Estrategias para salvaguardar la confidencialidad de la información

La información que usted nos proporciona es confidencial y será utilizada estrictamente para fines de investigación. Al iniciar su participación en el estudio, se genera una clave que sirve para el manejo de los datos que nos proporciona y no permite asociarla con usted ni con ninguno de sus datos. Su información completa se encontrará en un expediente de investigación, el cual será resguardado por un único investigador encargado del contacto con usted. Únicamente los investigadores involucrados podrán acceder a dicho expediente.

Participación voluntaria o retiro del estudio en cualquier momento

Su participación en el estudio es completamente voluntaria, por lo tanto, puede retirarse del mismo en cualquier momento sin la necesidad de exponer las razones de su decisión. Si usted decidiera no participar o no continuar en el estudio, esta situación no afectará ningún aspecto de su atención en el INPRFM.

Aclaramiento de dudas

Si surge alguna duda con relación a las evaluaciones, toma de muestras, el tratamiento o cualquier otra situación relacionada con su participación en este estudio, será resuelta a la brevedad por los investigadores principales.

Compromisos de los investigadores



Si durante la realización de la investigación surge nueva información sobre una mejor estrategia para el manejo de su padecimiento se lo haremos saber, aun cuando exista la posibilidad de que esto haga cambiar su parecer sobre seguir participando.

Finalización del estudio

Puede finalizar la participación en el estudio si durante las evaluaciones se encuentra información que sugiriera que el tratamiento no es seguro para usted. También se puede dar por finalizada su participación si usted no acude tres días o más al tratamiento en la fase a corto plazo o por 2 semanas consecutivas durante la fase a largo plazo.

Permiso para ser contactado

En algunas ocasiones será necesario contactarlo vía telefónica para agendar las evaluaciones o sesiones de EMTr. Por ejemplo, en caso de que no se hubieran podido agendar personalmente o que usted hubiera faltado a su cita previa. Por esta razón le pedimos su autorización para ser contactado vía telefónica únicamente en casos necesarios.

Autorizo ser contactado vía telefónica: SI NO

Asimismo, pedimos su autorización para contactarlo en caso de existir futuros protocolos de investigación que busquen estudiar personas con características como las de usted. Que usted decida o no dar su autorización para ser contactado no afecta de ninguna manera su participación actual en esta investigación ni en investigaciones futuras.

Autorizo ser contactado para futuras investigaciones: SI NO

Contacto

Si usted tiene alguna duda o quiere comentar cualquier otra situación relacionada con la investigación se puede comunicar con el Lic. Erik Daniel Morelos Santana al teléfono 41605351, con el Dr. Jorge Julio González Olvera en el teléfono 41605349 o con la Dra. Liliána Mondragón Barrios presidenta del Comité de Ética en Investigación en el teléfono 41605333.

Acepto voluntariamente participar en esta investigación:

Firma del participante

Nombre del participante

Fecha

Firma del Testigo 1

Nombre del Testigo 1

Fecha

Firma del Testigo 2

Nombre del Testigo 2

Fecha

COMITE DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN
APROBADO