



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN LA ADICCIÓN AL ALCOHOL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2024

Autor: CONSTANTINA LOREDANA COSTACHE

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: ANI GASPARYAN HOVHANNISYAN

INDICE

1.	RESUMEN	3
2.	ABSTRACT	3
3.	INTRODUCCIÓN	4
3.1	El alcohol, epidemiología y estadísticas	4
3.2	Aspectos metabólicos del alcohol.....	5
3.3	Aspectos farmacológicos del alcohol.....	10
3.4	Introducción de la Estimulación magnética transcraneal en la adicción del alcohol.....	15
3.4.1	Características estructurales y de instrumentación de la EMT.....	16
3.5	Cambios en la estructura y conectividad cerebral entre distintas regiones.....	17
4	OBJETIVOS	20
4.1	Objetivo general.....	20
4.2	Objetivos específicos	20
5	MATERIALES Y MÉTODOS	20
6	RESULTADOS.....	22
6.1	Características de los estudios	22
6.2	Cambios producidos tras aplicar EMT	28
6.3	Efectividad de la EMT en la prevención de recaídas y el mantenimiento de la abstinencia	30
7.	DISCUSIÓN	33
8.	CONCLUSIONES	37
9.	BIBLIOGRAFIA	37

1. RESUMEN

El consumo en exceso de alcohol tiene graves consecuencias para la salud y es responsable de la morbilidad y mortalidad por distintos tipos de cánceres, afecciones psicológicas, neurológicas o infecciosas, cardiovasculares, digestivas o problemas familiares y sociales. Por lo tanto, se debe hacer hincapié en realizar un tratamiento integro para la adicción al alcohol cuyo objetivo es la disminución del consumo de alcohol y las patologías asociadas. Aparte del tratamiento farmacológico tradicional y las terapias conductuales gracias a las nuevas tecnologías se ha implantado un nuevo tratamiento muy beneficioso como es la Estimulación Magnética Transcraneal. Se realizaron estudios en distintos países para evaluar las modificaciones psicológicas, estructurales y funcionales tras la aplicación de EM y sus resultados en pacientes con dependencia del alcohol.

Palabras claves: *Alcohol, Alcohol abuse, Drug*

2. ABSTRACT

Excessive alcohol consumption has serious consequences for health and is responsible for morbidity and mortality due to different types of cancer, psychological, neurological or infectious conditions, cardiovascular, digestive or family and social problems. Therefore, emphasis should be placed on comprehensive treatment for alcohol addiction whose objective is to reduce alcohol consumption and associated pathologies. Apart from the traditional pharmacological treatment and behavioral therapies, thanks to new technologies, a new very beneficial treatment has been implemented, such as Transcranial Magnetic Stimulation. Studies were carried out in different countries to evaluate the psychological, structural and functional modifications after the application of EM and its results in patients with alcohol dependence.

Keywords: *Alcohol, Alcohol abuse, Drug*

3. INTRODUCCIÓN

3.1 El alcohol, epidemiología y estadísticas

Las bebidas alcohólicas, según las evidencias, existían hace miles de años en diferentes civilizaciones y se fabricaban por la fermentación y destilación de cereales, frutas y miel. Durante los siglos pasaron de ser usadas con fines terapéuticos como en el siglo XVI, al consumo lúdico en el siglo XVIII dando lugar a distintos problemas relacionados con dicho consumo, como el alcoholismo. Debido a las alteraciones asociadas, a partir del siglo XIX se realizó una campaña antialcohólica (con la imposición de Ley Seca o *Prohibition* de EEUU) que a la larga se prohibió totalmente su uso (excepto el uso medicinal y religioso con importación del vino de jerez) incluido fabricación, importación y exportación, pero en el año 1933 debido a que el comercio ilegal aumentó, se canceló la prohibición ⁽¹⁾.

Aunque el consumo de alcohol tiene una gran aceptación social, en exceso y por periodo prolongado es causante de más de 200 enfermedades de tipo inflamatorias y degenerativas, siendo este el tercer factor de riesgo para la salud en cuanto muertes prematura. En población de 15 a 49 años es uno de los principales problemas de salud pública, causando problemas a nivel social, penal y económico (2–4), además es responsable de:

- muertes por cáncer ⁽⁵⁾
- muerte por accidentes de tráfico ⁽⁶⁾,
- caídas,
- accidentes cardiovasculares ⁽⁴⁾,
- suicidios ⁽³⁾,
- infecciones de transmisión sexual,
- durante el embarazo puede producir *el síndrome de alcoholismo fetal* ⁽⁷⁾
- produce un hígado graso alcohólico, aumentando su tamaño, lo que produce una inflamación, llamado hepatitis alcohólica, y finalmente si se sigue tomando alcohol se producirá la cirrosis ⁽²⁾.

3.2 Aspectos metabólicos del alcohol

El alcohol está formado por una molécula de dos átomos de carbono y un grupo oxhidrilo (OH) unido a uno de los dos carbonos, cuya estructura resulta muy soluble al agua (hidrofilia), e insoluble en grasas (lipófoba) ⁽⁸⁾. Provoca trastornos en el sistema nervioso central alterando la memoria y las funciones intelectuales. Cuando se consume, se provoca liberación de endorfina lo que da una sensación de placer, por lo que aumenta la dependencia. Su principal componente es el etanol o el alcohol etílico y según su proceso de elaboración tiene distintas concentraciones ⁽⁹⁾. El alcohol se consume por vía oral, se absorbe en el tracto digestivo y se distribuye a través del torrente sanguíneo por todo el organismo y posteriormente se metaboliza en mayor parte. La distribución es distinta entre hombres y mujeres ⁽¹⁰⁾, ya que un menor peso en las mujeres provoca una mayor cantidad de alcohol en la sangre ante un consumo de la misma cantidad. Algo similar ocurre en edades avanzadas, ya que con la edad aumenta la proporción de grasa corporal, por lo que aumentan las concentraciones séricas del alcohol. La mayor parte del alcohol se elimina por metabolismo (90%) y otra parte sin metabolizar (10%) a través del sudor, orina, heces y respiración. En cuanto a la metabolización, el alcohol se metaboliza principalmente en el hígado por oxidación transformándose en acetaldehído (compuesto tóxico), y el acetaldehído es metabolizado por el aldehído deshidrogenasa hepática (ALDH) a un compuesto menos tóxico llamado acetato ⁽¹¹⁾. El acetato se convierte en acetil-CoA mediante acetil-CoA sintetasa, donde se oxidará en el ciclo de TCA. La oxidación del etanol produce NADH, por lo que incrementa la relación de NADH/NAD⁺ (*Figura 1*), proceso que altera el metabolismo de otros sustratos. Como consecuencia de la metabolización en el hígado, se produce: hipoglucemia, esteatosis grasa, acidosis, hiperlipidemia, además el acetaldehído al ser tóxico reduce el funcionamiento de algunas proteínas formando aductos ⁽¹²⁾.

Cuando se convierte en acetaldehído produce intoxicación lo que interfiere en el funcionamiento neuronal. También altera el metabolismo de la aldosterona lo que produce una retención de Na, K y Cl. Además, tiene propiedades sedantes

lo que produce un efecto de anestesia sobre áreas del cerebro lo que reduce su actividad (13).

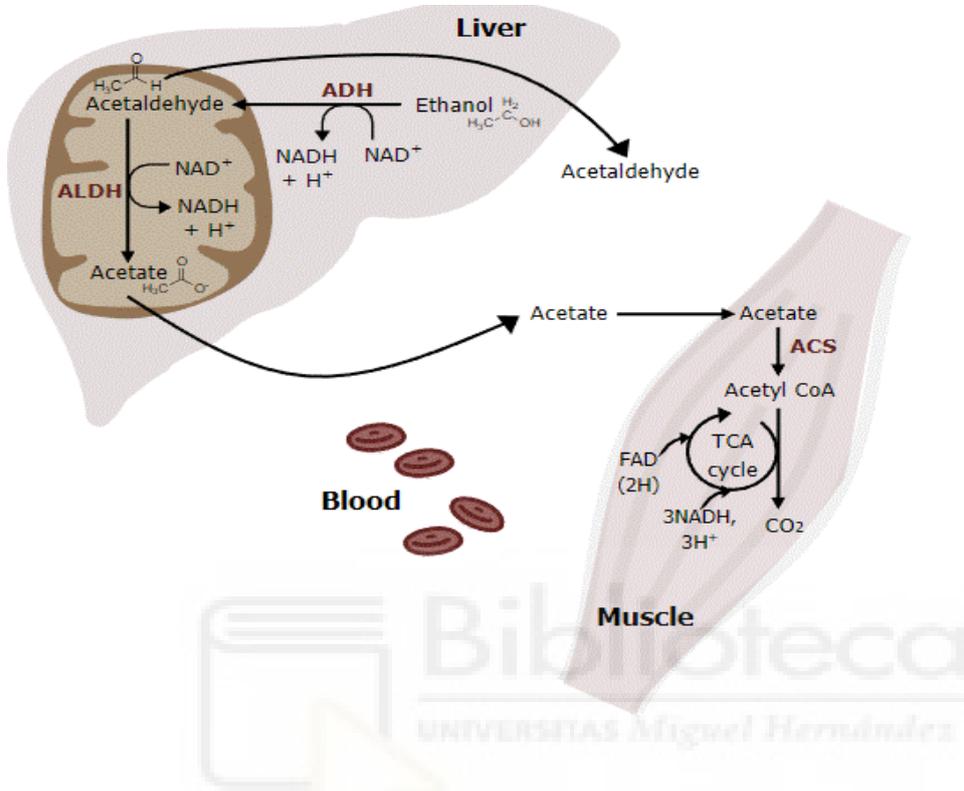


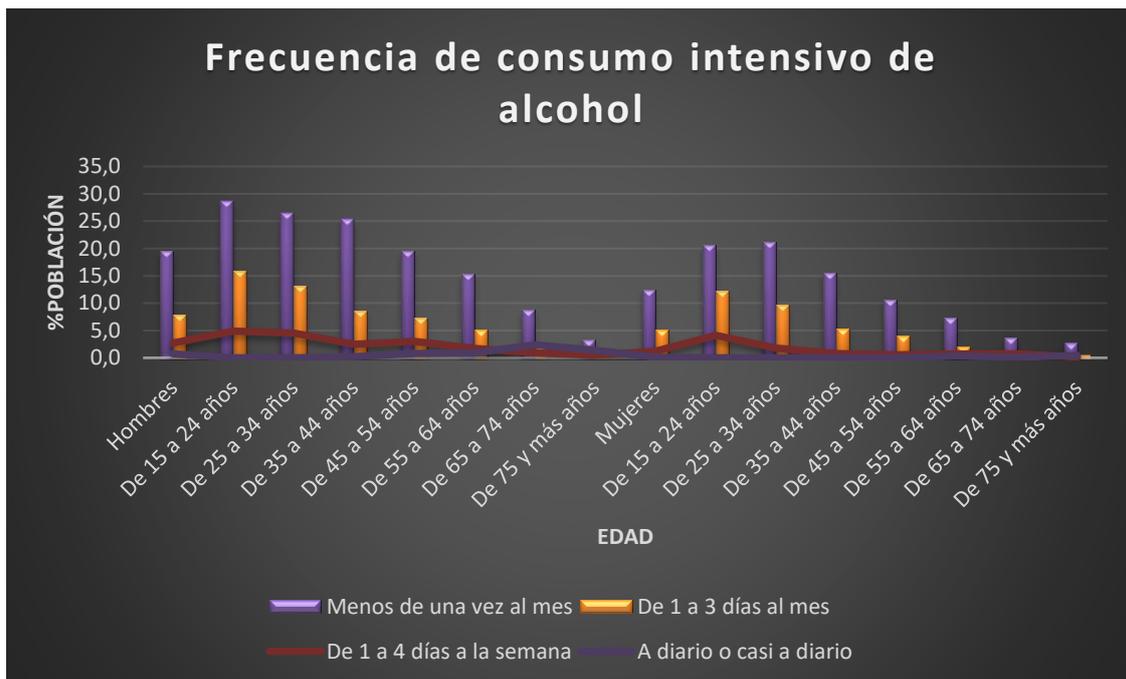
Figura 1. Visión general del metabolismo del alcohol

El etanol produce muchos efectos fisiológicos y de comportamiento en el organismo. Se une y actúa sobre varias proteínas, receptores y vías de señalización en todo el cerebro. El consumo de alcohol provoca cambios en los neurotransmisores. Un consumo agudo produce una reducción de la actividad glutamatérgica y un aumento de los sistemas GABAérgico, dopaminérgico, opioide, serotoninérgico y colinérgico. En cuanto la abstinencia aumenta la actividad glutamatérgica mientras que la actividad GABAérgica, dopaminérgica, opioide, serotoninérgica, y colinérgica disminuye provocando, ansias, conductas de búsqueda y síntomas de abstinencia.

El consumo crónico de etanol genera un desequilibrio químico en el cerebro y fuerza una respuesta homeostática para mantener el equilibrio neuroquímico y la funcionalidad. Cuando el cerebro se adapta químicamente al exceso de etanol, forma un nuevo equilibrio en el que el etanol se vuelve integral en la función

neuronal. En personas con AUD, los efectos del alcohol manifiestan mayor tolerancia llegando a niveles de toxicidad para experimentar sus efectos, como es la: relajación, ansiolisis o desinhibición ⁽¹⁴⁾.

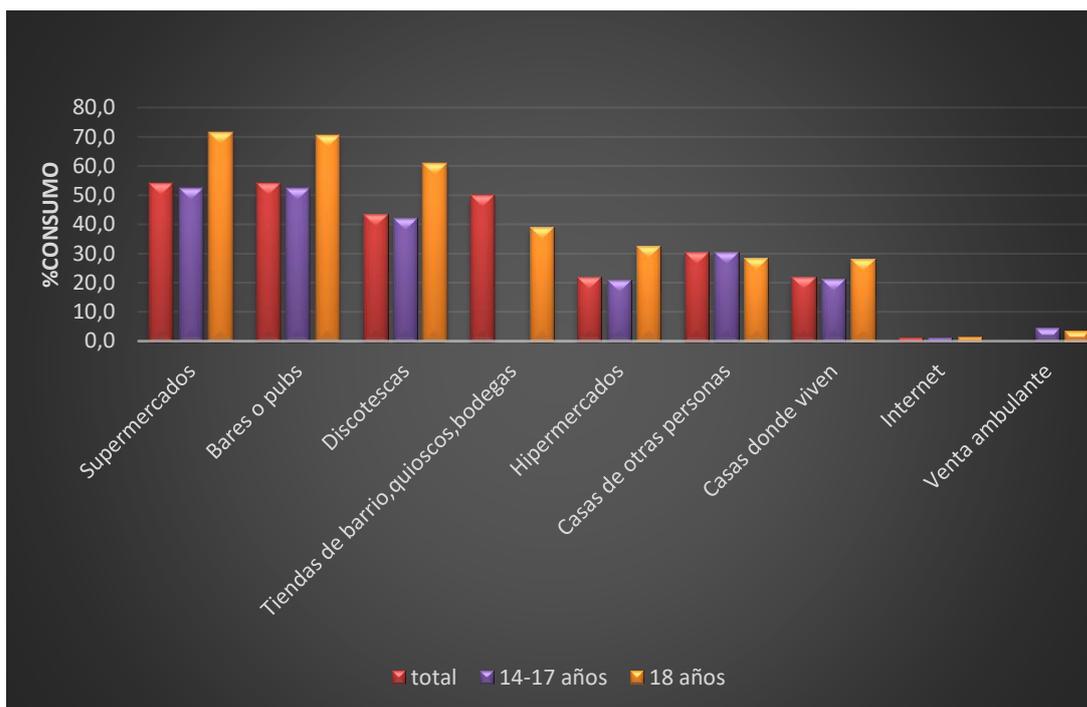
Su consumo es habitual entre la población de España. La edad para poder comprar y tomar alcohol de manera legal es de 18 años, aunque tenga poca graduación, sin embargo, hay países como Estados Unidos que lo permiten a los 21 años. Según Encuestas Estatales sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES), el 75,1% de los adolescentes entre 14 y 18 años han consumido alcohol y la percepción de la repercusión de ello es muy baja. El consumo a estas edades repercute sobre la salud sobre todo en el desarrollo cerebral, provocando conductas violentas en adolescentes ⁽¹⁵⁾. En 2016 la primera borrachera y el consumo semanal de alcohol fue aproximadamente a los 15 años, tanto en mujeres como en hombres, aunque la prevalencia aumento ligeramente entre las mujeres desde 2014. En 2018 y 2019, el 32,3% de los adolescentes entre 14 y 18 años consumieron alcohol de manera intensiva (*binge drinking*) ⁽¹⁶⁾. Una Encuesta Europea de Salud cogió una muestra de residentes en España entre julio 2019/ julio 2020 tanto hombres como mujeres entre 15 años o más edades, de 22000 viviendas para analizar la frecuencia del consumo de alcohol intensivo como se puede apreciar en la *Grafica 1* donde se puede observar que el consumo aumenta entre la población de 15 a 24 sobre todo en hombres, y el consumo en mayores de 64 es más limitado, aunque con más tasa de consumo entre los hombres ⁽¹⁶⁾.



Grafica 1

Elaboración propia, Fuente: Encuesta Europea de Salud en España 2020. INE- MSCBS.

El consumo de alcohol en la población en general en las comunidades autónomas de España tiene una prevalencia por encima del 90%, encabezando la Comunidad Valenciana con el mayor porcentaje (96,9%) y con el menor porcentaje Melilla (37,6%) ⁽¹⁷⁾. La toma de alcohol entre los estudiantes de entre 14-18 años se hace en los bares o pub, en los parques, playas, plazas, en casa de amigos, o incluso en la propia casa y aunque la venta a menores es ilegal, si un menor quiere comprar una bebida alcohólica, lo consigue en gran parte por ellos mismos (30%) ⁽¹⁶⁾, tal como se puede apreciar en la *Grafica 2*.



Grafica 2. Elaboración propia. Distintos sitios de toma de alcohol entre jóvenes.
Fuente: Encuesta Europea de Salud en España 2020. INE-MSCBS

El 26% lo consigue a través de otras personas mayores de 18 años. Según estudios de 2018/2019 las bebidas que más consumen los estudiantes, con lo que se han emborrachado, han hecho botellón o *binge drinking* tantos hombres como mujeres son los combinados, aunque con un ligero aumento en las mujeres. La cerveza o la sidra es el segundo tipo de bebida que más se consume, tanto a los estudiantes como a todas las edades, aunque con un nivel más elevado entre los hombres. Luego siguen los licores y el vino. El consumo compulsivo (botellones) fue más frecuentes entre las mujeres de 14 a 17 años, pero a los 18 años con un ligero aumento entre los hombres. Estudiantes de 14 años que hecho binge drinking o borracheras sufrieron una intoxicación etílica aguda. Los mayores de 18 años tienen una prevalencia más del doble ⁽¹⁸⁾. No hay un límite de consumo que sea seguro. La mejor manera de evitar complicaciones es no consumir. En base a la evidencia científica actual, para personas mayores de 18 años y sanas el límite de consumo promedio de bajo riesgo es de 20 g/ día para los hombres y 10g/día para mujeres. Por encima de

esas medidas aumentan los riesgos para la salud ⁽¹⁹⁾, ya que sobre todo se pueden apreciar cambios cognitivos y conductuales en un individuo:

- Entre 30 y 60 mg/dL se produce una sensación de euforia y un aumento de la interacción social,
- Entre 60 y 100 mg /dL la euforia produce desinhibición y una alteración del autocontrol,
- Entre 100 y 150 mg /dL, se produce una importante disminución de la función psicomotora y de la articulación del habla,
- Entre 150 y 200 mg /dL se produce una importante confusión mental y a la dificultad para para mantener el equilibrio postural ⁽¹⁵⁾.

Aunque el vino o la cerveza puede contener sustancias beneficiosas para la salud no se consideran que tengan un efecto protector. No hay evidencias científicas para ello. Para los grupos de edades menores de 18 años, embarazadas o en periodo de lactancia materna o personas que realizan actividades con maquinaria como conducir, el uso de alcohol esta desaconsejado. Las personas más vulnerables en cuanto el consumo diario en España, tienen relación con su posición socioeconómica. En las personas con mayores ingresos y mayor nivel educativo aumenta el consumo intensivo o *binge drinking* en los dos sexos sobre todo en las mujeres, mientras que en las personas más desfavorecidas y con menor nivel educativo es mayor en ambos sexos. El entorno social favorece el consumo ya que hay muchos puntos de venta de alcohol. Con horarios de venta amplia, hay publicidad y promoción del alcohol por lo que es muy importante realizar campañas e intervenciones para garantizar que llegue a todas las personas indiferentes de su situación socioeconómica y esta manera disminuir la desigualdad ⁽¹⁹⁾.

3.3 Aspectos farmacológicos del alcohol

Hace menos de 40 años En España el alcoholismo se introdujo cómo enfermedad para las prestaciones de la Seguridad Social ya que antes se excluían los que tenían problemas con el alcohol siendo considerados como *vagos y maleantes* (1933). En 1961 en España se abrió el Dispensario

Antialcohólico de Madrid donde se llevaba a cabo la recuperación de la salud de muchas personas que pasaban de ser excluidos a ser reconocidos como pacientes y desde entonces el alcoholismo engloba además de tratamiento farmacológico, terapias psicológicas para la deshabituación y prevención de recaídas ⁽²⁰⁾.

En cuanto al tratamiento, en España se aplican estrategias y fármacos para evitar complicaciones como la dependencia, abstinencia o recaídas ^(21,22). Los tratamientos farmacológicos más utilizados para la adicción al alcohol ⁽²⁰⁾ se presentan en la *tabla 1*.

FASES Y TIPOS TRATAMIENTO	FARMACOS	SUBGRUPOS	MECANISMO DE ACCIÓN	OBJETIVOS
Desintoxicación	Fármacos con acción sedante y ansiolítica	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepinas: -Lorazepam -Diazepam -Clorazepato 	↑la acción de GABA	Eliminar síntomas de abstinencia
		<ul style="list-style-type: none"> • Clometiazol 		
		<ul style="list-style-type: none"> • Tiapride 	Inhibición de los receptores dopaminérgicos	
Deshabitación	Fármacos interductores	<ul style="list-style-type: none"> • Disulfiram (Antabus[®]) • Cianamida cálcica 	Inhiben la metabolización de acetaldehído	Prevención recaída
	Fármacos que inhiben el deseo de consumir	<ul style="list-style-type: none"> • Acamprosato (Campral[®]) 	Antagonista del receptor NMDA	
		<ul style="list-style-type: none"> • Naltrexona • Nalmefeno (Selincro[®]) 	Antagonista opioide	
Coadyuvantes	Antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS -Fluoxetina -citalopram 	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Tratar la patología psíquica asociada
	Antipsicóticos	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina • Quetiapina 	↓la función dopaminérgica	

	Antiepilépticas	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentina • Topiramato 	↑GABA ↓NMDA	
Terapia cognitiva conductual individual y grupal		<ul style="list-style-type: none"> • Role playing 		Estrategias motivacionales en la prevención de recaídas

Tabla 1. Tratamiento farmacológico y no farmacológico. Fuente: Monografía FARE (21)

Naltrexona es “antagonista competitivo de los receptores opioides μ y un antagonista parcial de los receptores opioides δ y κ (14). Es muy efectivo en la reducción del *craving* en los “buenos cumplidores” del tratamiento(23). También se puede combinar con otros fármacos con capacidad de modular el consumo de alcohol, como ISRS, tapírida o acamprosato. Además, se puede iniciar, aunque el sujeto este consumiendo (22). Antes de la iniciación del tratamiento con naltrexona y durante el tratamiento se debe llevar a cabo evaluación de la función hepática para detectar la presencia de valores elevados de la bilirrubina y transaminasas, por posible hepatopatía por lo que sería contraindicado su uso.

Nalmefene es similar a la naltrexona en cuando a su eficacia y con más ventajas ya que es menos hepatotóxico (20), pero en España no se utiliza tanto cómo la Naltrexona.

Acamprosato restaura la actividad GABAérgica normal, que se reduce con el consumo crónico de alcohol, con lo que mejora el estado de “hiperexcitabilidad residual del sistema nervioso central” que persigue una vez se deja el consumo de alcohol. Gracias a eso se produce una reducción del deseo compulsivo de beber (*craving*). Reduce las recaídas en el tratamiento de pacientes alcohólicos orientados a la abstinencia y mantiene la abstinencia bloqueando el *craving* cuando no se consume alcohol (20)

Tiapride es un benzamida antipsicótico que ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de Síndrome de abstinencia del alcohol tanto si se administra sólo, o en asociación a otros fármacos como carbamazepina. Al ser inhibidor de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 disminuye el umbral convulsivante, por

lo que se tendría que administrar con precaución o prohibir en pacientes que tienen riesgo de convulsiones, relacionadas con la abstinencia grave del alcohol (20).

Antidepresivos (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, **ISRS**) como fluoxetina se ha comprobado que funcionan en alcohólicos que presentan depresión mayor por recaídas. La sertralina también resultó eficaz como tratamiento en “pacientes alcohólicos con inicio tardío”. Pero los dos pueden empeorar la “evolución de los pacientes alcohólicos de inicio precoz” (20)

Gabapentina es un análogo de GABA con un mecanismo de acción poco claro. Produce una reducción de los antojos y del riesgo de recaída en el consumo excesivo de alcohol y un aumento en la abstinencia con mejores resultados cuando se toma en combinación con naltrexona (14). Es bastante seguro por ser de bajo riesgo (Mariani y cols., 2006) por su efecto GABA, sin embargo, aún no hay bastante evidencia en cuanto su efectividad en el tratamiento del Síndrome de Abstinencia (23).

Los fármacos interdictores del alcohol pueden ser de gran ayuda en las personas que se comprometen a dejar de consumir alcohol, sin embargo deben administrar bajo supervisión, ya que tanto el disulfiram, como la Cianamida cálcica, al bloquear la enzima aldehído-deshidrogenasa, pueden producir una acumulación de acetaldehído en el torrente sanguíneo provocando varios efectos secundarios como: vasodilatación, palpitaciones, mareo, sudoración, náuseas, vómitos, visión borrosa, alteraciones de la presión arterial, cefalea que en casos graves hasta depresión respiratoria o infarto de miocardio, pérdida de conciencia o incluso la muerte. Si se toma el disulfiram con regularidad tiene un efecto positivo, a nivel cognitivo emocional, teniendo la sensación de que ya no hace parte de su vida, incluso un efecto anticraving. Sin embargo, si el paciente no se compromete con el tratamiento y sigue tomando alcohol puede ser muy tóxico y recaer en el consumo (23).

Las Benzodiacepinas son moduladores alostéricos del GABA.A receptor que se une al $\alpha 1, 2, 3, 5,$ y subunidades y mejoran la actividad de GABA cuando se une a su receptor y se recomiendan para controlar la abstinencia aguda de

alcohol”⁽¹⁴⁾. Cuando se retira el alcohol el paciente puede pasar por varias etapas en cuanto los síntomas como síndrome de abstinencia del alcohol como hiperexcitabilidad del SNC (inquietud, agitación, convulsiones, insomnio), hiperactividad el sistema nervioso autónomo (náuseas, vómitos, taquicardia, temblores, hipertensión, delirium) y alteraciones cognitivas. Varios estudios consideran las benzodiazepinas como fármacos de primera elección en los síntomas síndrome de abstinencia por sus eficacias en cuanto a la prevención de convulsiones y delirium y por tener pocos efectos secundarios. Lorazepam destaca como eficacia en la prevención de las convulsiones⁽²³⁾.

Además del tratamiento farmacológico se emplean tratamientos conductuales con el fin de modificar el consumo del alcohol a través del asesoramiento por parte de profesionales de la salud:

- Terapia cognitiva conductual de manera individual o grupos de tamaño reducido con el fin de identificar los indicios que lleva al sujeto al consumo en exceso y en el manejo del estrés para no recaer.
- Terapia de estímulo motivacional (MET) cuyo objetivo es reforzar la motivación para modificar los hábitos del consumo de alcohol.
- Consejería marital y familiar donde se involucran a los familiares en el proceso curativo
- Intervenciones breves individuales o en grupos pequeños sobre el riesgo del consumo de alcohol, donde se fijan objetivos para realizar cambios beneficiosos para el sujeto.
- Grupos de apoyo mutuo, como alcohólicos anónimos (AA) un programa de 12 pasos con apoyo de sujetos que han vivido situaciones similares a los que intentan dejar de beber alcohol, que va combinado con un tratamiento médico⁽²⁴⁾.

En general las personas que han utilizado estrategias cognitivo-conductuales han demostrado mejorar los síntomas de abstinencia del alcohol o los que han sido tratados con técnicas de apoyo han mejorado en la abstinencia del consumo del alcohol⁽²³⁾

3.4 Introducción de la Estimulación magnética transcraneal en la adicción del alcohol.

Aunque los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos han tenido buenos resultados no siempre se adaptan a todos los pacientes por igual y la eficacia suele ser limitada en las distintas fases de la adicción alcohólica. La persistencia es clave en el trastorno por consumo del alcohol ya que es una enfermedad con recaídas sobre todo en situaciones de estrés. Es muy difícil que una persona una vez se someta al tratamiento no vuelva a probar nunca más el alcohol ⁽²³⁾.

Todo ello señala la importancia de desarrollar nuevos abordajes que mejores el tratamiento de las distintas fases de la adicción alcohólica, siendo la estimulación magnética transcraneal (EMT) un tratamiento no farmacológico novedoso, que se está estudiando a lo largo de los últimos años. Se trata de una técnica de neuromodulación que estimula las neuronas cerebrales a través de campos magnéticos para mejorar los síntomas en diferentes afecciones neurológicas y psiquiátricas, incluyendo los trastornos por uso de alcohol ⁽²⁵⁾. (Figura 2)



Figura 2. Equipo de EMT

3.4.1 Características estructurales y de instrumentación de la EMT

Consiste en un campo magnético de al menos dos teslas de intensidad y duración de 100 microsegundos, creado por una corriente eléctrica alterna que circula en una bobina que puede inhibir o activar las neuronas en la corteza. (Figura 3)

Las bobinas tienen diferentes formas, dependiendo del tipo de patologías en que se emplean. Suelen ser redondas de, aproximadamente, 6 a 8 centímetros, por lo que activan un área amplia de tejido nervioso. Hay otros tipos de bobinas entre las cuales en forma de ocho o mariposa, bobina circular, en forma de cono y en forma de H (Figura 3) que estimulan estructuras neurales de una forma más focal y profunda ^(26,27). La bobina más utilizada es la forma 8 que tiene 2 alas unidas por lo que realiza la estimulación de una forma más focal y superficial. El foco del campo magnético actúa según la forma de la bobina. La estimulación menos focal se da tanto por la bobina circular que por la bobina de doble cono, aunque en el primer caso la estimulación es más profunda y en el segundo caso más fuerte. La bobina H reduce el campo eléctrico en la superficie de la corteza cerebral y aumenta el campo eléctrico hacia la profundidad.

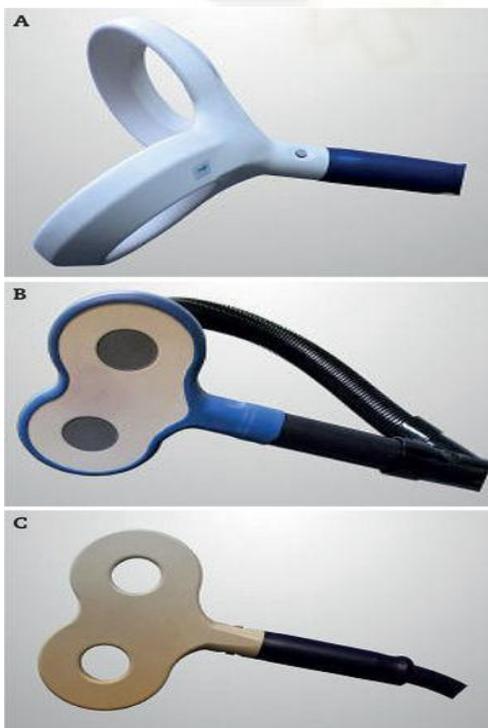


Figura 3. Tipos de bobina. A: bobina de doble cono. B: bobina en forma de ocho (activa). C: bobina en forma de ocho (placebo).

La EMT puede aplicar un estímulo cada 3 s o más (pulso simple), dos estímulos separados en intervalos de tiempo (pulso apareado), y pulsos únicos repetidos (EMT-repetitiva (EMTr)) (Figura 4).

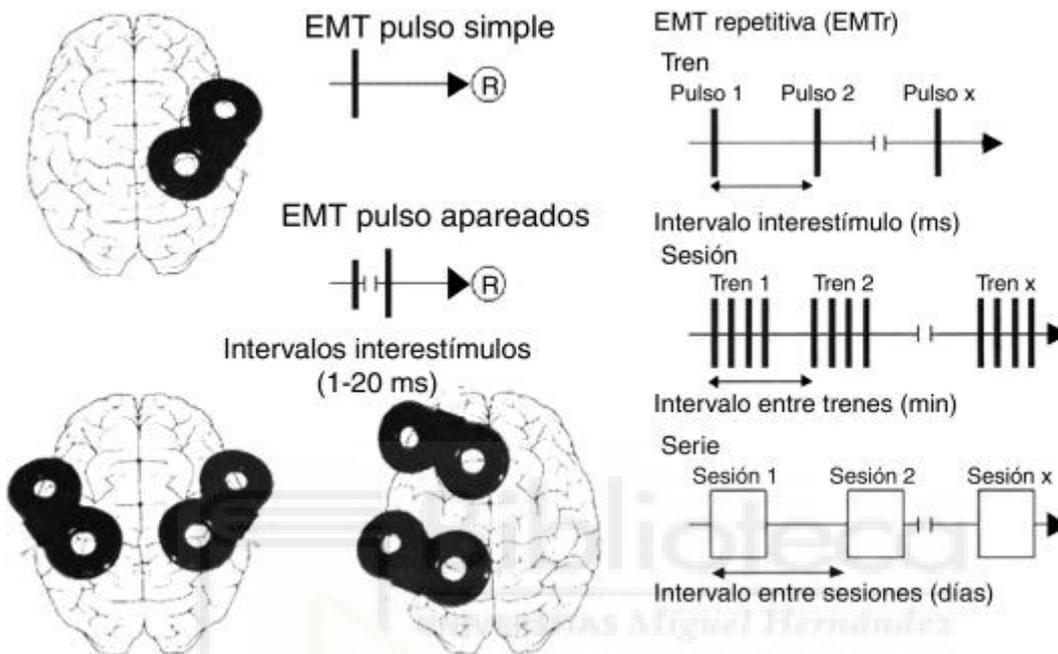


Figura 4. Esquema iconográfico de las modalidades de aplicación de la EMT: pulsos simples, pulsos apareados en un área del cerebro y EMTr (de baja frecuencia < 1 Hz y de alta frecuencia > 1 Hz).

Los pulsos únicos repetidos se pueden aplicar a una frecuencia alta > 1 Hz, lo que aumenta el flujo sanguíneo por lo que incrementa la actividad cerebral en la zona estimulada y una frecuencia baja < 1 Hz, que disminuye la actividad cerebral (26,28).

3.5 Cambios en la estructura y conectividad cerebral entre distintas regiones

A través de la resonancia magnética nuclear se pueden revelar los efectos del alcohol en el cerebro (Figura 6) y en concreto las áreas cerebrales que sufren daño. Para que el cerebro funcione de una manera correcta debe tener una

buena comunicación entre sus células. El alcohol puede alterar los mensajes electroquímicos entre las neuronas, pudiendo causar déficits funcionales.

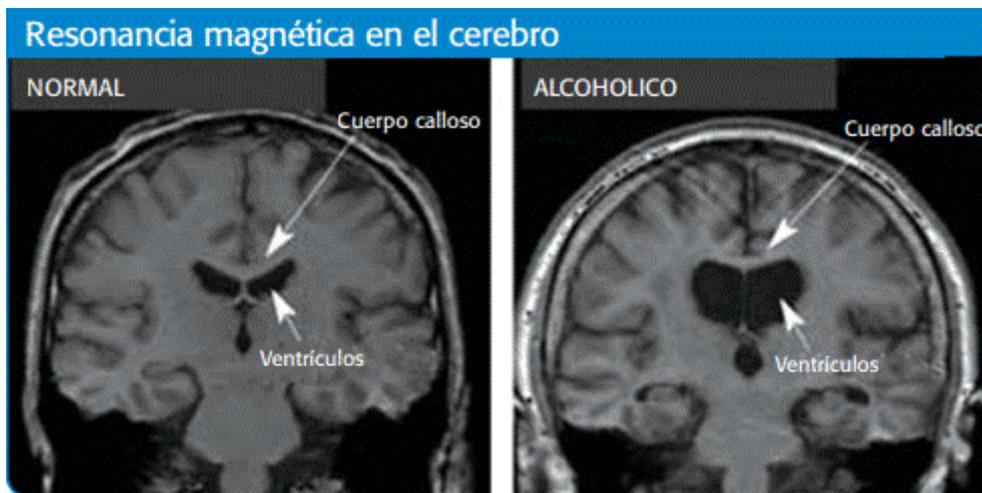


Figura 6. Fuente: Daño cerebral provocado por alcohol

Las áreas afectadas por el alcoholismo son: lóbulos frontales, lóbulos temporales y cerebelo (Figura 7). En cuanto al cerebelo que está en el cerebro posterior o rombencéfalo se encarga de recibir la “información visual, auditiva, táctil, de la posición del cuerpo en el espacio y de los músculos en movimiento” y de la coordinación del movimiento corporal. En alcohólicos se aprecia una atrofia de esta estructura con un “encogimiento de las células cerebelares de Purkinje (un grupo de neuronas de gran tamaño, ubicadas en la corteza cerebelar)”. Además, se ven afectadas: diencéfalo situado en el centro del cerebro y Núcleos colinérgicos del prosencéfalo basal (PB) una región situada en la “porción basal-anterior del cerebro siendo el origen de grandes poblaciones de células nerviosas que producen y liberan acetilcolina, que inervan al hipocampo”. La corteza cerebral es la superficie del cerebro, y está formada por la materia gris que es el centro de la “más alta conciencia y el asiento de la conducta inteligente”. En los alcohólicos se aprecia un agrandamiento de surcos y cisuras corticales, un ensanchamiento ventricular y una importante pérdida de volumen cortical y subcortical además de “una reducción del flujo sanguíneo cerebral y un hipometabolismo en regiones frontales y periventriculares ⁽²⁹⁾. Todo esto indica un funcionamiento fisiológico anormal en dichas áreas, resumiendo en la *Tabla 2*.

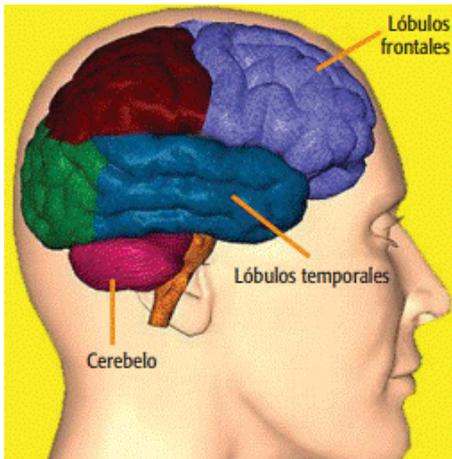


Figura 7. Áreas afectadas por el alcoholismo. Fuente: Daño cerebral provocado por alcohol

Principales áreas afectadas por el consumo crónico de alcohol	Efectos en la personalidad y en la conducta
Lóbulos frontales	Desinhibición, alteraciones emocionales, respuesta perseverativa; deterioro en la capacidad de orientación, en la resolución de problemas y en la abstracción.
Lóbulos temporales medios	Amnesia global.
Diencefalo	Alteraciones en la memoria.
Núcleos colinérgicos del PB	Alteraciones en la memoria y déficits atencionales.
Cerebelo	Ataxia, pobre coordinación muscular.

Tabla 2. Fuente: Daño cerebral provocado por alcohol

Para la recuperación cerebral, tras ensayos con numerosos tratamientos farmacológicos, el resultado no ha sido un éxito por completo en la mejoría del funcionamiento mental tras el daño en los alcohólicos ⁽²⁹⁾, por lo que podría ser un gran interés en actuar sobre estas áreas cerebrales con la aplicación de la EMT.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Valorar la eficacia de la estimulación magnética transcraneal (EMT) en las distintas fases de los Trastornos por uso del alcohol.

4.2 Objetivos específicos

Determinar los cambios producidos en las distintas fases de los trastornos por el uso del alcohol tras aplicar EMT.

Determinar la efectividad de la EMT en la prevención de recaídas y el mantenimiento de la abstinencia.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de enero a julio del año 2024 acerca de los efectos de la EMT en pacientes con trastornos por el uso de alcohol. Para ello, se realizaron una serie de pasos: en primer lugar, plantear una estrategia de búsqueda, para posteriormente seleccionar los artículos con contenido acorde a los criterios planteados y, por último, extracción y análisis de la información contenidos en estos.

Como paso previo a plantear la estrategia de búsqueda, se definió la pregunta de investigación de acuerdo al acrónimo Paciente, Intervención, Comparación y Outcome (PICO): “¿Cuál es la eficacia de la Estimulación Magnética Transcraneal en las diferentes fases de los trastornos por uso del alcohol, cambios clínicos observados y la prevención de recaídas a largo plazo?” como se puede observar en la *Tabla 2*.

P	Personas con trastornos por uso del alcohol
I	Estimulación Magnética Transcraneal
C	No se realiza
O	Cambios clínicos, prevención de recaídas

Tabla 2. Pregunta de investigación

A continuación, se seleccionó la base de datos Medline, vía Pubmed para obtener los estudios. Para ello, se obtuvo del Medical Subject Headings (MeSH) palabras clave las cuales incluyeron: “Alcohol”, “Transcranial Magnetic Stimulation”, “Alcohol abuse”, “Treatment”. Estos términos fueron combinados por medio de los operadores booleanos AND y OR.

Los estudios obtenidos pueden observarse en el siguiente enlace https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=alcohol+stimulation+magnetic+transcranial&filter=pubt.clinicaltrial&filter=datasearch.y_10

Posteriormente, fueron establecidos criterios para seleccionar los estudios. Dentro de los criterios de inclusión, se establecieron:

- Investigaciones con metodología de ensayo clínico
- Estudios publicados entre 2014 y 2024

Además, se descartaron:

- Estudios llevados a cabo en animales.
- Revisiones bibliográficas y sistemáticas,

Para la extracción de los datos, con el fin de resumir las principales características obtenidas, se agrupó la información de cada estudio conforme a: autor y año de publicación, país donde se realizó, objetivo del estudio, características de la muestra (edad en promedio, distribución por sexo, diagnóstico) y variables medidas, procedimiento realizado y resultados obtenidos.

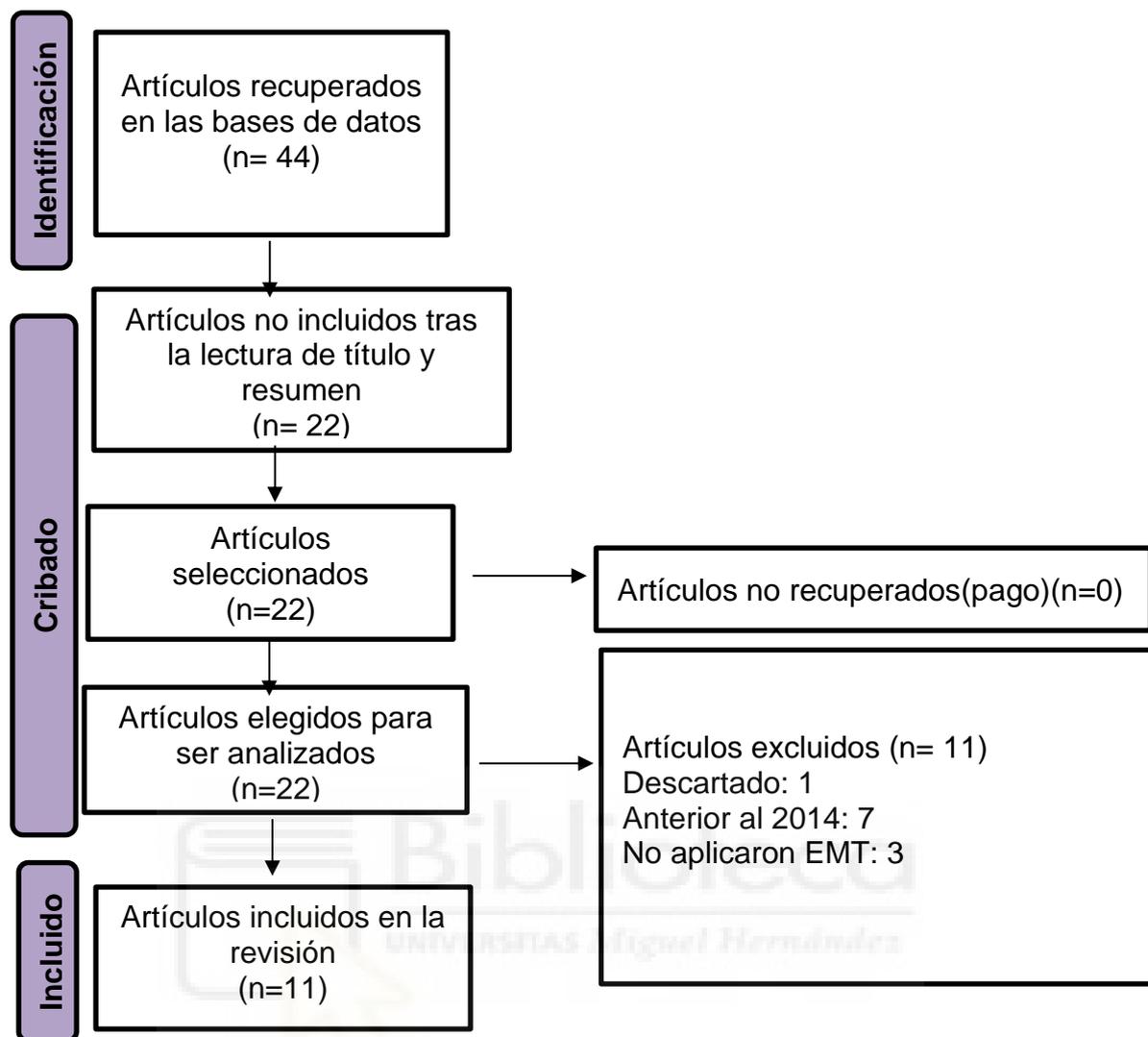


Figura 8. Diagrama de flujo con la selección de estudios

6 RESULTADOS

6.1 Características de los estudios

Fueron seleccionados 22 estudios para ser analizados, de los cuales, 11 fueron incluidos en la revisión (Figura 8). De estos, n=3 fueron publicados en el 2015 y el resto de las investigaciones se encontró distribuida entre los años 2018, 2021, 2022, 2023 y 2024.

Los países donde fueron publicados los estudios fueron India y Países Bajos con un total de n=2 estudios, seguido de Italia, China, Suecia, Irlanda, Estados Unidos, Israel y España con n=1. Los estudios incluidos se enfocaron en evaluar las modificaciones psicológicas, conductuales ⁽³⁰⁻³³⁾, estructurales ^(31,32,34-36) y

funcionales ^(31,36-40), posterior a la aplicación de EMT y sus resultados en pacientes con dependencia al alcohol.

En cuanto a la muestra, fueron estudiados un total de 471 participantes, de los cuales 65,60% eran de sexo masculino (n= 309). En relación con la edad de las personas investigadas, se encontraron entre 38,6 años y 53,5 años en promedio (Tabla 3).

A continuación, en cuanto a los instrumentos empleados, se realizaron mediciones del deseo subjetivo de consumo de alcohol ⁽³⁰⁾, Lista de Verificación de Síntomas Revisada (SCL-90-R) ⁽³⁰⁾, Cuestionario de Severidad de Dependencia al Alcohol (SADQ-C) ⁽³⁴⁾, Test de Identificación de Trastornos por Uso de Alcohol (AUDIT) ^(31,36,37,39), Inventario de Depresión de Beck (BDI) ⁽³¹⁾, Inventario de Ansiedad de Beck ⁽³¹⁾, volumen intracraneal, volumen de materia gris ⁽³⁵⁾, Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) ⁽³²⁾, Cuestionario de Deseo de Alcohol - Forma Breve Revisada (ACQ-SF-R) ⁽³²⁾, Cuestionario de Necesidad de Consumo de Alcohol (AUQ) ^(37,40), Línea de Tiempo de Consumo de Alcohol (TLFB) ^(37,39,40), Escala de Craving de Alcohol (PACS) ⁽³⁷⁾, Escala de Dependencia de Alcohol (ADS) ^(36,37), Inventario de Trastorno por Estrés Postraumático (PTSD) ⁽³³⁾, Evaluación Abreviada de los Cinco Factores de Personalidad (NEO-FFI) ⁽³⁶⁾, Entrevista Clínica Estructurada del DSM (SCID) ⁽³⁷⁾, Escala Integral de Evaluación Psicopatológica (CPRS-SA) ⁽³⁷⁾, Ansiedad estado y Rasgo (STAI-I y STAI-II) ⁽³⁸⁾. Del mismo modo, se realizaron mediciones de metabolitos como fosfatidiletanol ⁽³⁷⁾ y etil glucorónido en orina ⁽³⁹⁾ (Tabla 3).

Autor, año y país	Objetivo	Muestra	Variables medidas	Resultados
Del Felice et al., 2015 ⁽³⁰⁾ Italia	Evaluar las modificaciones psicológicas, conductuales y neurofisiológicas después de la aplicación adyuvante de EMT	23 participantes (M: 19; F: 4; edad promedio 45,6 años en el grupo de tratamiento y 43,2 años en el grupo placebo).	Deseo subjetivo de alcohol, SCL- 90- R, umbral motor en reposo, mediciones en el electroencefalograma	La EMT repetitiva de alta frecuencia en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo mejoró el control inhibitorio y la atención selectiva, y redujo los síntomas depresivos y las frecuencias rápidas en el EEG en reposo en personas con dependencia al alcohol. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en el deseo de consumo de alcohol ni en otros comportamientos relacionados
Mishra et al., 2015 ⁽³⁴⁾ India	Comparar la eficacia contra el deseo consumo de alcohol de la EMT de alta frecuencia en el córtex prefrontal dorsolateral derecho frente al izquierdo en pacientes con dependencia al alcohol.	20 participantes (M: 20; F: 0; edad promedio 40,15 años)	SADQ-C, ACQ-NOW, umbral motor	Reducción en las puntuaciones de craving en pacientes que recibieron rTMS en el DLPFC derecho o izquierdo. No hubo diferencias en la eficacia anticraving entre los dos grupos. Ambos mostraron una reducción en las puntuaciones de craving, indicando que el rTMS, ya sea en el DLPFC derecho o izquierdo, es efectivo para reducir el craving en pacientes con síndrome de dependencia de alcohol.
Jansen et al., 2015 ⁽³¹⁾ Países Bajos	Determinar las diferencias en la conectividad funcional de la red de control cognitivo fronto-parietal y la red motivacional (estriado y córtex	75 pacientes (M: 46; F: 29; edad promedio 41,79 años en el grupo de tratamiento y 45,11 en el grupo control)	AUDIT, BDI, BAI	La EMT repetitiva en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo indujo cambios en la conectividad neuronal dentro de la red fronto-parietal izquierda y mostró una tendencia al aumento en la conectividad dentro de la red de recompensa/motivación en individuos con dependencia al alcohol. Sin embargo, no se

	orbitofrontal) entre pacientes con dependencia al alcohol y controles sanos, así como evaluar el efecto EMT			encontraron diferencias entre el grupo de tratamiento y placebo en cuanto a cambios en la conectividad entre redes neuronales o su relación con las puntuaciones de consumo de alcohol (AUDIT)
Wu et al., 2018 ⁽³⁵⁾ China	Determinar si el volumen de materia gris en áreas cerebrales específicas puede predecir la probabilidad de recaída en pacientes con dependencia al alcohol	29 pacientes (M: 13, F: 8; edad promedio 44,1 años, abstinentes 47,0 años, controles sanos 44,9 años)	Volumen intracraneal total, volumen de materia gris, Análisis de morfometría basado en voxel.	15 sesiones aceleradas de EMT de alta frecuencia en el córtex prefrontal dorsolateral derecho no tuvieron un efecto agudo significativo en el volumen de materia gris en pacientes con dependencia al alcohol
Holla et al., 2020 ⁽³²⁾ India	Determinar los efectos de la EMT aplicada en la corteza prefrontal sobre la rsfMRI, y sus relaciones con la impulsividad y el tiempo hasta la primera recaída	24 participantes (M: 24; F: 0; edad promedio del grupo de tratamiento 38,6 años y 39,4 años del grupo placebo)	HAM-A, HAM-D, ACQ-SF-R, ACQ-SF-R-SSRT	La EMT en la corteza prefrontal mejoró la eficiencia de las redes cerebrales y redujo el agrupamiento global solo en el grupo que recibió tratamiento activo. Además, la mayor eficiencia global predijo menor riesgo de recaída en el consumo de alcohol.
Perini et al., 2020 ⁽³⁷⁾ Suecia	Determinar la eficacia de rTMS dirigida a la ínsula en la adicción al alcohol	56 pacientes (M: 48; F: 8; edad promedio 50,6 años en el grupo de tratamiento y 53,5 años en el grupo placebo)	Fosfatidiletanol, TLFB, AUQ, PACS, AUDIT, ADS, ASI, SCID, CPRS-SA, CGI, MMSE, NEO-FFI, SETS	La rTMS aplicada en el tratamiento de la adicción al alcohol no demostró efectividad. Durante el tratamiento, no hubo diferencias entre los grupos que recibieron rTMS y el control en la reducción del consumo de alcohol ni en los niveles craving.

Leong et al., 2020 (38) Irlanda	Evaluar la efectividad y viabilidad de suprimir los deseos de consumir alcohol mediante implantes corticales en la corteza cingulada anterior rostródorsal (rdACC)	8 pacientes (M: 4; F: 8; edad promedio 46,9 años).	STAI-I, STAI-II, MADRS, TLFB, OCDS, ACQ-NOW	La estimulación de la rdACC con EMT redujo el deseo de alcohol en un 60.7% y disminuyó el consumo diario promedio en 21 bebidas estándar. Se observaron también mejoras en los puntajes de ansia por alcohol, depresión y escalas obsesivo-compulsivas relacionadas con la bebida. Sin embargo, no se registraron cambios relevantes en los niveles de ansiedad.
Bozzay et al., 2021 (33) Estados Unidos	Evaluar si el trastorno por uso de alcohol leve afecta la seguridad y los resultados clínicos en un tratamiento EMT para el trastorno de estrés postraumático	50 pacientes (M: 42, F: 8, edad promedio de 50,1 años)	PTSD Checklist (PCL-5), IDS-SR	No se encontraron diferencias en la mejora de los síntomas de PTSD entre grupos con y sin trastorno por uso de alcohol, indicando que la presencia del trastorno, no influyó en la respuesta al tratamiento.
Harel et al., 2022 (39) Israel	Determinar el efecto de la EMT en comparación con placebo en circuitos cerebrales	46 pacientes, 23 en el grupo activo (M: 15, F:8, 43,7 años en promedio) y 23 en el grupo simulado (M: 15, F:8,42,5 años en promedio)	AUDIT, ADS, TLFB, metabolite etil glucorónido en orina	El consumo excesivo de alcohol durante la fase de seguimiento fue menor en el grupo activo en comparación con el grupo placebo (2,9% frente a 10,6%; $p = .037$). El consumo semanal de alcohol fue menor en el grupo activo, y hubo una diferencia de tendencia en la cantidad de muestras de orina positivas para alcohol.
Hoven et al., 2023 (40) Países Bajos	Determinar los efectos de sesiones adicionales EMT repetitiva de alta	80 pacientes, 40 en el grupo activo y 40 en el grupo simulado	TLFB, AUQ, OCDS	La EMT de alta frecuencia no mostró beneficios adicionales sobre el placebo en la reducción del consumo de alcohol ni en la disminución del deseo de alcohol

	frecuencia sobre el córtex prefrontal dorsolateral derecho			
Selim et al., 2024 ⁽³⁶⁾ España	Informar del efecto de la TMS profunda en la MB	37 pacientes, 18 en el grupo activo (M:11; F: 7, 42,3 años en promedio) y 19 en el grupo simulado (M:12; F:7, 43,8 años en promedio)	MoCA, AUDIT, ADS, TLFB, PACS BDI, CPRS, NEO-FFI	La EMT redujo las alteraciones en la MB especialmente en el lóbulo frontal derecho, manteniendo valores estables de FA durante la abstinencia temprana.

ACQ-SF-R: Alcohol Craving Questionnaire-Short Form Revised; AUQ: Cuestionario de necesidad de consumo de alcohol; ADS: Escala de Dependencia de Alcohol; AUDIT: Test de Identificación de Trastornos por Uso de Alcohol; BDI: Inventario de Depresión de Beck; CPRS: Escala de Evaluación Psicopatológica Integral; DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral; EMT: Estimulación magnética transcraneal; F: Femenino; FA: anisotropía fraccional; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; MB: Materia blanca; IDS- SR: Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report M: Masculino; MoCA: Evaluación Cognitiva de Montreal; NEO-FFI: Evaluación Abreviada de los Cinco Factores de Personalidad; OCDS: Escala breve la escala de consumo de alcohol obsesivo compulsivo; PACS: Escala de Craving de Alcohol; rsfMRI: Resonancia magnética funcional en estado de reposo; TLFB: Línea de Tiempo de Consumo de Alcohol.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

6.2 Cambios producidos tras aplicar EMT

Los cambios estructurales producidos en el paciente dependerán del lugar de se lleve a cabo la EMT. En un estudio realizado por Selim et al.,⁽³⁶⁾ en el grupo de pacientes que recibió EMT, se observó una reducción en la extensión de áreas de materia blanca afectadas en la anisotropía fraccional (AF), en comparación con el grupo que recibió tratamiento simulado o placebo, además de que estos valores fueron estables durante tres semanas de tratamiento. Este efecto fue mayor en el lóbulo frontal derecho. En cambio, en el grupo de tratamiento simulado, se detectó una reducción en los valores de FA durante la abstinencia.

De la misma manera, en la investigación de Holla et al. ⁽³²⁾, la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (tDCS) aplicada en la corteza prefrontal tuvo una mejoría en la eficiencia global integrada de las redes cerebrales y una reducción en el agrupamiento global integrado en individuos con Trastornos por Uso de Alcohol, así como un aumento en la conectividad funcional de una sub-red específica que involucra a regiones prefrontales. Esta eficiencia global es predictora de una menor probabilidad de recaída y el agrupamiento global una correlación positiva con la medida de impulsividad. Estos cambios fueron observados solo en el grupo que recibió el tratamiento, sin embargo, no en el grupo placebo.

Igualmente, Del Felice et al., ⁽³⁰⁾ aplicaron EMT durante un periodo de dos semanas una frecuencia igual a la del estudio de Selim et al., ⁽³⁶⁾, es decir, de 10 Hz. Encontraron que la estimulación repetitiva de alta frecuencia sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo indujo modificaciones neuropsicológicas y neurofisiológicas tal como mejora en la tarea de control inhibitorio y atención selectiva, así como una reducción de los síntomas depresivos y de las frecuencias rápidas en el electroencefalograma en reposo.

La EMT en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo indujo cambios en la conectividad dentro de redes neuronales. Se observó un aumento en la conectividad dentro del lado izquierdo de la red fronto-parietal, así como un aumento en la conectividad dentro de la red de recompensa/motivación ⁽³¹⁾.

De forma similar, la investigación de Mishra et al., ⁽³⁴⁾, comparó la eficacia de la EMT en el córtex prefrontal dorsolateral derecho frente al izquierdo en pacientes con dependencia al alcohol. Se observó una reducción en los puntajes de deseo de consumo de alcohol (medidos con ACQ-NOW) tanto en el grupo que recibió estimulación sobre el córtex prefrontal frontolateral derecho como en el grupo que recibió estimulación sobre el izquierdo.

Asimismo, la investigación de Leong et al., ⁽³⁸⁾ mostró que la estimulación de la rdACC con electrodos implantados consiguió una reducción del deseo de consumir alcohol en un 60,7%, así como una disminución promedio de 21 bebidas estándar por día en el consumo de alcohol.

En el caso de pacientes con trastorno por estrés postraumático y depresión como comorbilidad, los síntomas mejoraron desde el inicio del tratamiento. La mejora fue mayor entre los sujetos que recibieron la dosis completa de EMT, no encontrándose diferencias en la evolución de síntomas de estrés postraumático entre los grupos con y sin trastorno por uso de alcohol. Para los síntomas de depresión, pacientes con trastorno por consumo de alcohol que recibieron la dosis completa de EMT mostraron una mayor tasa de mejora en comparación con aquellos que no recibieron la dosis completa ⁽³³⁾

En relación con los cambios estructurales a nivel cerebral, Harel et al., ⁽³⁹⁾ observaron que, tras aplicar EMT, la conectividad funcional en estado de reposo entre la corteza prefrontal medial (mPFC) y una región del cíngulo subgenual anterior (sgACC) disminuyó significativamente en el grupo que recibió activamente el tratamiento. Además, la conectividad entre la corteza cíngula anterior dorsal (dACC) y el caudado también se redujo de manera significativa en el grupo activo. En cambio, estas conectividades aumentaron en el grupo simulado durante el mismo período.

Otra investigación realizada por Wu et al., ⁽³⁵⁾ indicó que 15 sesiones aceleradas de EMT de alta frecuencia aplicadas en el córtex prefrontal dorsolateral derecho no tuvieron un efecto relevante en el volumen de materia gris en pacientes con dependencia al alcohol. No se observaron cambios en las regiones cerebrales

implicadas en la recaída, ni se indujeron modificaciones en la materia gris en los pacientes que se abstuvieron del consumo.

Por otra parte, el estudio de Perini et al.,⁽³⁷⁾ se enfocó en EMT repetitiva aplicada a nivel de la corteza insular y las regiones superpuestas bilateralmente, excluyendo las áreas prefrontales anteriores. Encontraron que, durante el tratamiento, no hubo diferencias en la reducción del consumo de alcohol en el grupo de tratamiento y el control. La disminución del consumo de alcohol fue similar en ambos grupos.

Sin embargo, los resultados de la investigación de Hoven et al.,⁽⁴⁰⁾ no mostraron diferencias en el uso de alcohol entre el grupo de tratamiento activo y el grupo placebo a los seis meses de seguimiento. Tampoco se encontró una diferencia en el éxito del tratamiento al año. Además, no hubo un efecto significativo del grupo de tratamiento ni de las sesiones sobre los niveles de deseo de alcohol.

6.3 Efectividad de la EMT en la prevención de recaídas y el mantenimiento de la abstinencia

De acuerdo con los resultados de Selim et al.,⁽³⁶⁾ la EMT profunda de alta frecuencia (10 Hz) en el lóbulo frontal, indujo cambios positivos en la conectividad funcional del área y en la microestructura de la sustancia blanca durante la abstinencia temprana, además redujo los niveles de *craving* en pacientes con trastorno por consumo de alcohol, tras tres semanas de tratamiento. Esto se mantuvo bajo durante el seguimiento de tres meses, a diferencia del grupo de tratamiento simulado, en donde los niveles de *craving* aumentaron durante el seguimiento. Además, los pacientes tratados con EMT mostraron un consumo promedio de alcohol menor en comparación con el grupo de tratamiento simulado a los tres meses.

Asimismo, el estudio de Harel et al.,⁽³⁹⁾ encontró que la EMT en la prevención de recaídas y mantenimiento de la abstinencia, durante la fase de seguimiento, el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol fue significativamente menor en el grupo activo (2.9%) en comparación con el grupo simulado (10.6%). Además, los niveles de *craving* disminuyeron más rápidamente en el grupo activo

durante la fase de tratamiento agudo y aumentaron menos en la fase de seguimiento en comparación con el grupo simulado.

De forma similar, la tDCS demostró ser eficaz en la prevención de recaídas y mantenimiento de la abstinencia, ya que un aumento en la eficiencia global de las redes cerebrales tras la tDCS activa predijo una menor probabilidad de recaída temprana en el consumo de alcohol. Además, se observó una correlación positiva significativa entre la reducción en el agrupamiento global y la medida de impulsividad ⁽³²⁾

La investigación de Perini et al., ⁽³⁷⁾ aplicó EMT repetitiva a nivel de la corteza insular, excluyendo áreas prefrontales anteriores. Encontraron que, aunque hubo disminución en el craving durante el tratamiento, esta reducción no fue diferente en el grupo de intervención y el de control. Además, tras el seguimiento a las 12 semanas, ambos grupos aumentaron su nivel de consumo de alcohol.

De manera indirecta, el hecho de que la EMT mejore síntomas relacionados con el trastorno por consumo de alcohol, como depresión y síntomas de trastorno por estrés postraumático, genera un efecto sostenido en la reducción de la necesidad de consumir alcohol, manteniendo la abstinencia ⁽³³⁾.

Según lo encontrado por Leong et al., ⁽³⁸⁾, de forma similar, aunque la estimulación de la rdACC demostró una reducción significativa en el deseo de alcohol, dos participantes tuvieron recaídas durante el seguimiento de 12 meses. Además, hubo reducciones notables en los puntajes de ansia por alcohol, depresión y escalas obsesivo-compulsivas relacionadas con la bebida. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en los niveles de ansiedad.

De otro modo, Del Felice et al., ⁽³⁰⁾ encontraron que la EMT de alta frecuencia aplicada al córtex prefrontal dorsolateral izquierdo mostró mejoras significativas en funciones neuropsicológicas y neurofisiológicas. Sin embargo, no se observaron cambios en el deseo de consumo de alcohol ni en otros aspectos conductuales.

Asimismo, en la investigación de Jansen et al., ⁽³¹⁾ no se encontraron diferencias entre el grupo de tratamiento y placebo en términos de cambios en la conectividad entre redes neuronales o en la asociación con puntuaciones de consumo de alcohol. Estudiaron los efectos de la EMT a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral derecha. Informaron acerca de las diferencias en la conectividad en estado de reposo en personas con trastorno por consumo de alcohol y controles sanos, así como las diferencias posteriores a aplicar EMT de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal dorsolateral. Se encontró que, en comparación con los controles sanos, las personas con trastorno por consumo de alcohol presentan una conectividad en estado de reposo mayor dentro de la red frontal izquierda, así como una mayor conectividad en la red de recompensa-motivación, así como conectividad mayor entre la red frontal izquierda y derecha. Se argumenta a partir de esto que, los procesos de control cognitivo se encuentran intactos en las personas con trastorno por consumo de alcohol, pero que se requiere una mayor demanda de control para los deseos relacionados a consumir alcohol durante la abstinencia. Los resultados pueden variar de acuerdo con el sitio de estimulación, sea la corteza prefrontal dorsolateral derecha o izquierda, así como la duración e intensidad de la estimulación ^(32,34).

Por otra parte, Mishra et al., ⁽³⁴⁾ al comparar la EMT de alta frecuencia sobre el córtex prefrontal frontolateral derecho e izquierdo, resultó en una supresión del deseo de consumo de alcohol, lo que sugiere un efecto potencial en la reducción de las tasas de recaída y en el mantenimiento de la abstinencia. Aunque no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en términos de eficacia anticraving, el tamaño del efecto fue alto. Los resultados pueden deberse a un aumento de la actividad en la vía dopaminérgica mesolímbica en el deseo de consumo asociado con la dependencia al alcohol más que al efecto sobre la corteza del lado derecho o izquierdo ⁽⁴⁹⁾. Esto justifica el uso de varios antagonistas dopaminérgicos, tal como la clozapina y la olanzapina, los cuales han demostrado un efecto en la reducción del craving por alcohol ⁽⁵⁰⁾.

Por el contrario, Hoven et al., ⁽⁴⁰⁾ no encontraron diferencias en el número de días de abstinencia entre el grupo de tratamiento activo y el grupo placebo

durante el seguimiento de seis meses. Además, los modelos de regresión no encontraron diferencias en los días hasta la primera recaída entre los grupos. La abstinencia total y el éxito del tratamiento tampoco mostraron diferencias significativas entre los grupos.

De manera similar, Wu et al., ⁽³⁵⁾ encontraron que, a pesar de no encontrar cambios inmediatos tras la EMT en la materia gris, las mediciones basales a este nivel pueden predecir la probabilidad de recaída en pacientes con dependencia al alcohol.

7. DISCUSIÓN

La EMT, en diversos contextos, ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, aún falta comprender sus mecanismos a nivel de la fisiología molecular y celular. En los trastornos psiquiátricos en general se ha hipotetizado (y en la adicción, particularmente) que la modulación de la actividad neuronal en circuitos cerebrales es relevante para procesos psicológicos (como la reactividad a las señales asociadas con drogas), así como la modulación de la actividad de neurotransmisores tal como dopamina y glutamato ⁽⁴¹⁾. En este sentido, se puede decir que la EMT puede actuar en dos aspectos, el primero, al influir en áreas responsables del control ejecutivo y la toma de decisiones, puede mejorar la capacidad para resistir el impulso de consumir alcohol. El segundo, al reestablecer el equilibrio de los neurotransmisores, puede mejorar el estado de ánimo, reduciendo el deseo de consumo.

Aunque la magnitud del efecto de la EMT puede variar de acuerdo con la etapa del tratamiento en la que se encuentre el paciente y en el sitio donde se realice la estimulación, se ha encontrado en la presente revisión que puede ser un tratamiento prometedor para la reducción del craving, prevención de recaídas y cambios en la conectividad neuronal que faciliten la recuperación en el trastorno por consumo de alcohol.

En este sentido, la prevención de recaída tras el tratamiento para el consumo excesivo de alcohol es el objetivo principal del tratamiento, lo cual resulta especialmente difícil durante los primeros meses de abstinencia. Tras un estudio

traslacional tanto en pacientes humanos y animales (ratas) con trastorno por consumo de alcohol, el cual encontró que existía una progresión en las alteraciones de la microestructura de la materia blanca, las cuales continuaron por al menos seis semanas posteriores a la interrupción del consumo en ausencia de tratamiento. El modelado matemático de la difusión del agua en los compartimientos biológicos sugirió que la reducción en la AF puede explicarse por una disminución en el contenido de mielina, por una parte, y por otra, por una reactividad glial en la materia blanca ⁽⁴²⁾. Esto indica que el cese del consumo de alcohol puede producir un proceso que podría contribuir a la recaída durante la abstinencia temprana ⁽⁴³⁾. Por lo tanto, los cambios beneficiosos a este nivel pueden explicar el mantenimiento de la abstinencia en distintas etapas del tratamiento ⁽³⁵⁾.

El hallazgo de la atrofia a nivel de la materia gris en los circuitos cerebrales corticoestriales - límbicos, se han encontrado en pacientes con trastorno por consumo de alcohol, reportando en imágenes estructurales una densidad reducida de la corteza prefrontal dorsolateral y del giro precentral, en la corteza cingulada anterior ⁽⁴⁴⁾.

La importancia de estas regiones radica en la conexión con el núcleo accumbens en el estriado ventral y al área tegmental ventral del mesencéfalo, así como a estructuras del sistema límbico. La corteza prefrontal dorsolateral está implicada en procesos de control ejecutivo (atención e inhibición), mientras que la corteza cingulada anterior funciona en la atención, toma de decisiones, monitoreo de errores y control de impulsos ⁽³⁵⁾.

Por su parte, el circuito límbico también integra información acerca de la recompensa y el estado afectivo, relacionando además los estímulos ambientales y la recompensa. Se ha informado sobre la disminución de los volúmenes de materia gris en la región límbica, incluyendo la implicación predominante del giro temporal superior, la corteza insular y el hipocampo en alcohólicos, tanto en los que beben en exceso de manera activa como en los que están en abstinencia (de 6 meses a 21 años). Estas anomalías pueden

subyacer en el procesamiento afectivo y de recompensa, ofreciendo una base estructural para el consumo crónico de alcohol ⁽⁴⁵⁾.

En relación con el aumento en las conexiones funcionales de las subredes específicas estas incluyeron nodos en el giro frontal medio derecho, giro cingulado anterior derecho, área motora suplementaria derecha y el giro cingulado medio derecho, siendo este último el más conectado mostrando interacciones funcionales con el giro frontal medio derecho, área motora suplementaria derecha y el giro cingulado medio izquierdo ⁽³²⁾.

Esto es importante de destacar, ya que se ha propuesto con anterioridad que al existir anomalías en el giro cingulado anterior están involucradas en la mediación de la pérdida de control de impulsos, lo cual conduce a comportamientos adictivos ⁽⁴⁷⁾. Otras regiones, tal como el área motora suplementaria y el giro frontal medio están implicadas en la neurobiología de la dependencia del alcohol, siendo que la primera se asocia con la impulsividad ⁽⁴⁶⁾ y la segunda se encuentra deficiente en pacientes con trastorno por consumo de alcohol ⁽⁴⁸⁾.

Debido a estas modificaciones, se ha encontrado que la EMT puede ser efectiva para reducir tanto el consumo como craving en pacientes con trastorno por consumo de alcohol. Tanto Selim et al., ⁽³⁶⁾ como Harel et al., ⁽³⁹⁾ coinciden en que la EMT profunda es efectiva. Posterior al seguimiento el craving también se mantuvo en niveles bajos, a diferencia del grupo con tratamiento simulado. Esto indica que, en la prevención de recaídas y mantenimiento de la abstinencia, la EMT muestra una disminución más rápida y duradera.

La eficiencia global de las redes cerebrales tras la EMT, ha demostrado eficacia en la prevención de caídas y mantenimiento de la abstinencia, ya que un incremento en la eficiencia global de las redes cerebrales se asocia con menor probabilidad de recaída en etapas tempranas del tratamiento por consumo de alcohol debido a una reducción de la impulsividad ⁽³⁵⁾.

Un hallazgo interesante es que la EMT no solo alivia síntomas asociados al ansia de consumo durante la abstinencia, sino que también tiene efectos beneficiosos

sobre la depresión y el TEPT ⁽³⁸⁾. Sin embargo, no se puede saber si la depresión precedió o no al desarrollo de la dependencia del alcohol y por lo tanto no se puede discriminar en tal caso de que fueran bebedores para evitar emociones negativas. Sin embargo, si existe una relación causal bidireccional entre el diagnóstico de depresión o TEPT y el riesgo de aparición de trastorno por consumo de alcohol ⁽⁵¹⁾.

Con base a lo anteriormente destacado, se puede resaltar la conclusión de Bozzay et al., ⁽³³⁾, quienes afirmaron que la mejora de los síntomas en el trastorno por consumo de alcohol relacionados con el estado de ánimo genera un efecto sostenido que disminuye la necesidad de consumir alcohol y en consecuencia es capaz de mantener la abstinencia.

En general, existen mejoras en funciones neuropsicológicas y neurofisiológicas de la EMT al ser aplicada en ciertas zonas de la corteza prefrontal dorsolateral ⁽³⁰⁾, sin embargo, los cambios directos a nivel de la disminución del deseo de consumo durante la abstinencia no son concluyentes. Unos estudios afirman que no existen cambios ^(30,31) y otros reportan una supresión del deseo de consumo, sugiriendo un potencial efecto en las tasas de recaída y mantenimiento de la abstinencia ^(34,35,40).

En esta revisión se reconocen algunas ventajas, en primer lugar, que ofrece una revisión en relación con un problema a nivel mundial cuya causa es multifactorial que proporciona evidencias de una nueva alternativa terapéutica. En segundo lugar, los estudios base consistieron en ensayos clínicos, los cuales ofrecen una calidad metodológica que permite extraer conclusiones útiles para la práctica clínica.

Como desventaja, algunos de los estudios incluidos tienen un tamaño de muestra pequeño, además las medidas con las que se miden el efecto del deseo de consumo no son uniformes, por lo tanto, establecer equivalencias entre los resultados obtenidos es complicado.

8. CONCLUSIONES

La EMT ha demostrado ser eficaz en la reducción del craving y en la mejora de ciertas funciones neuropsicológicas y neurofisiológicas en pacientes con trastornos por uso de alcohol. Sin embargo, la efectividad en la reducción del consumo de alcohol y la prevención de recaídas varía según la región del cerebro estimulada y el tipo de tratamiento, con algunos estudios reportando resultados positivos y otros sin cambios significativos en comparación con el placebo.

En distintas áreas cerebrales, la EMT ha demostrado cambios en la estructura y conectividad cerebral, se han encontrado cambios en elementos como el control inhibitorio y la atención selectiva.

Por último, ciertos estudios han demostrado que existe eficacia en la prevención de recaídas y el mantenimiento de la abstinencia, así como reducción del craving. Ha demostrado predecir una menor probabilidad de recaída, sin embargo, en algunos casos no se encuentran diferencias en este aspecto.

Como futuras líneas de investigación, se podría proponer estudiar las diferencias entre la EMT y el tratamiento médico y no farmacológico, ya que de esta manera se podría conocer cuál es la diferencia con el tratamiento establecido. Por último, sería conveniente conocer cuáles son los efectos en las personas que recibieron EMT durante un periodo de seguimiento mayor al establecido dentro de los estudios en esta revisión.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kontxi G. Historical precedents, current situation and consumption trends. *Osasunaz*. 2001;4:139–58.
2. Hernández-Évole H, Jiménez-Esquivel N, Pose E, Bataller R. Alcohol-associated liver disease: Epidemiology and management. *Ann Hepatol*. 2024 Jan;29(1):101162.
3. McHugh R. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res*. 2019;40(1).

4. Vacca A, Bulfone L, Cicco S, Brosolo G, Da Porto A, Soardo G, et al. Alcohol Intake and Arterial Hypertension: Retelling of a Multifaceted Story. *Nutrients*. 2023 Feb 15;15(4):958.
5. Runggay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients*. 2021 Sep 11;13(9):3173.
6. Chikritzhs T, Livingston M. Alcohol and the Risk of Injury. *Nutrients*. 2021 Aug 13;13(8):2777.
7. Popova S, Dozet D, Shield K, Rehm J, Burd L. Alcohol's Impact on the Fetus. *Nutrients*. 2021 Sep 29;13(10):3452.
8. Velasco Martín A. Pharmacology and toxicology of ethyl alcohol or ethanol. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*. 2014;51:242–8.
9. Nutt D, Hayes A, Fonville L, Zafar R, Palmer EOC, Paterson L, et al. Alcohol and the Brain. *Nutrients*. 2021 Nov 4;13(11):3938.
10. Flores-Bonilla A. Sex Differences in the Neurobiology of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Res*. 2020;40(2).
11. Aragón C, Miquel M, Correa M, Sanchis- Segura C. Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*. 2002;14(Supl 1):23–42.
12. Renee J. LeClair. Virginia Tech Libraries' Open Education Initiative. [cited 2024 Jul 18]. Metabolismo del alcohol. Available from: https://espanol.libretexts.org/Salud/Ciencias_B%C3%A1sicas/Biolog%C3%ADa_celular%2C_gen%C3%A9tica_y_bioqu%C3%ADmica_para_estudiantes_precl%C3%ADnicos/09%3A_Trastornos_del_Metabolismo_de_Monosac%C3%A1ridos_y_Otras_Condiciones_Metab%C3%B3licas/9.02%3A_A_Metabolismo_del_alcohol
13. Arias Duque R. Reacciones fisiológicas y neuroquímicas del alcoholismo. *Diversitas*. 2005;1(2):138–47.

14. Dharavath RN, Pina-Leblanc C, Tang VM, Sloan ME, Nikolova YS, Pangarov P, et al. GABAergic signaling in alcohol use disorder and withdrawal: pathological involvement and therapeutic potential. *Front Neural Circuits*. 2023 Oct 20;17.
15. Fred K. Berger. Consumo y nivel seguro del alcohol [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001944.htm>
16. Instituto Nacional de Estadística. Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda). 2023.
17. Ministerio de Sanidad. Informe EDADES: Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España 1995- 2022. 2022.
18. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Monografía alcohol 2021. Madrid; 2021.
19. Ministerio de Sanidad. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida. Madrid; 2020.
20. Ana María López Lorente, Montaña González Jiménez, Silvia Stretti, Sonia Sánchez Suárez, Francisco Pascual Pastor, Cristina Trinidad Janeiro, et al. Aproximación al tratamiento integral del alcoholismo Federación de Alcohólicos Rehabilitados de España. FARE, editor. Valencia; 2009.
21. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv*. 2019 Sep 6;5(9).
22. Ponce Alfaro G. Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica. *Trastor Adict*. 2003;5(1):27–32.

23. Guardia Serecigni J, Jiménez Arriero MA. Alcoholismo. Socidrogalcohol; 2008.
24. Instituto Nacional sobre el abuso de Alcohol y el Alcoholismo. Tratamiento del alcoholismo: cómo buscar y obtener ayuda. 2015.
25. Moleón Ruiz Á. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL: UN NUEVO Y ESPERANZADOR TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MENTAL [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 19]. Available from: <https://doctormoleon.com/estimulacion-magnetica-transcraneal-un-nuevo-y-esperanzador-tratamiento-de-la-enfermedad-mental/>
26. Leon-Sarmiento FE, Granadillo E, Bayona EA. Presente y futuro de la estimulación magnética transcraneal. Vol. 54, Invest Clin. 2013.
27. Schluter RS, van Holst RJ, Goudriaan AE. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in alcohol dependence: study protocol of a randomized controlled clinical trial of efficacy and working mechanisms. BMC Psychiatry. 2018 Dec 4;18(1):169.
28. León Ruiz M, Rodríguez Sarasa ML, Sanjuán Rodríguez L, Benito-León J, García-Albea Ristol E, Arce Arce S. Evidencias actuales sobre la estimulación magnética transcraneal y su utilidad potencial en la neurorehabilitación postictus: Ampliando horizontes en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. Neurología. 2018 Sep;33(7):459–72.
29. Manzini FR, Bender CL. Daño cerebral provocado por alcohol: una revisión de estudios en seres humanos y en animales de experimentación. Primera Edición. Córdoba: Programa de Divulgación Científica para la Enseñanza de las Ciencias CORDOBENSIS; 2007.
30. Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, Manganotti P, Masiero S, Cuoghi G, et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. Drug Alcohol Depend. 2016 Jan;158:147–53.

31. Jansen JM, van Wingen G, van den Brink W, Goudriaan AE. Resting state connectivity in alcohol dependent patients and the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Neuropsychopharmacology*. 2015 Dec;25(12):2230–9.
32. Holla B, Biswal J, Ramesh V, Shivakumar V, Bharath RD, Benegal V, et al. Effect of prefrontal tDCS on resting brain fMRI graph measures in Alcohol Use Disorders: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Aug;102:109950.
33. Bozzay ML, Brigido S, van 't Wout-Frank M, Aiken E, Swift R, Philip NS. Intermittent Theta Burst Stimulation in Veterans with Mild Alcohol Use Disorder. *J Affect Disord*. 2021 Oct;293:314–9.
34. Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZUH, Sarkar S, Nizamie SH. Comparison of Anticraving Efficacy of Right and Left Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Alcohol Dependence: A Randomized Double-Blind Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015 Jan;27(1):e54–9.
35. Wu GR, Baeken C, Van Schuerbeek P, De Mey J, Bi M, Herremans SC. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation does not influence grey matter volumes in regions related to alcohol relapse: An open-label exploratory study. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Oct;191:210–4.
36. Selim MK, Harel M, De Santis S, Perini I, Sommer WH, Heilig M, et al. Repetitive deep TMS in alcohol dependent patients halts progression of white matter changes in early abstinence. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Mar 12;78(3):176–85.
37. Perini I, Kämpe R, Arlestig T, Karlsson H, Löfberg A, Pietrzak M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation targeting the insular cortex for reduction of heavy drinking in treatment-seeking alcohol-dependent subjects: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Apr 11;45(5):842–50.

38. Leong SL, Glue P, Manning P, Vanneste S, Lim LJ, Mohan A, et al. Anterior Cingulate Cortex Implants for Alcohol Addiction: A Feasibility Study. *Neurotherapeutics*. 2020 Jul;17(3):1287–99.
39. Harel M, Perini I, Kämpe R, Alyagon U, Shalev H, Besser I, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Trial Targeting the Medial Prefrontal and Anterior Cingulate Cortices. *Biol Psychiatry*. 2022 Jun;91(12):1061–9.
40. Hoven M, Schluter RS, Schellekens AF, van Holst RJ, Goudriaan AE. Effects of 10 add-on HF-rTMS treatment sessions on alcohol use and craving among detoxified inpatients with alcohol use disorder: a randomized sham-controlled clinical trial. *Addiction*. 2023 Jan 7;118(1):71–85.
41. Hyde J, Carr H, Kelley N, Seneviratne R, Reed C, Parlatini V, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2022 Jun 1;27(6):2709–19.
42. De Santis S, Bach P, Pérez-Cervera L, Cosa-Linan A, Weil G, Vollstädt-Klein S, et al. Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence. *JAMA Psychiatry*. 2019 Jul 1;76(7):749.
43. Sinha R. New Findings on Biological Factors Predicting Addiction Relapse Vulnerability. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Oct 27;13(5):398–405.
44. Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, et al. Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Feb 18;32(2):429–38.

45. Gozzi A, Agosta F, Massi M, Ciccocioppo R, Bifone A. Reduced limbic metabolism and fronto-cortical volume in rats vulnerable to alcohol addiction. *Neuroimage*. 2013 Apr;69:112–9.
46. Jasinska AJ, Stein EA, Kaiser J, Naumer MJ, Yalachkov Y. Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:1–16.
47. Luijten M, Machielsen M, Veltman D, Hester R, de Haan L, Franken I. Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2014 May 1;39(3):149–69.
48. Yang X, Tian F, Zhang H, Zeng J, Chen T, Wang S, et al. Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jul;66:92–103.
49. Park MS, Sohn JH, Suk JA, Kim SH, Sohn S, Sparacio R. Brain substrates of craving to alcohol cues in subjects with alcohol use disorder. *Alcohol and Alcoholism*. 2007 Feb 16;42(5):417–22.
50. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Jan;92(1–3):55–60.
51. McHugh R. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res*. 2019;40(1).