



La neuroplasticidad como un potencial sustrato en abordajes terapéuticos del trastorno por consumo de sustancias de abuso: una revisión narrativa en modelos animales y estudios clínicos

Andrés Vega Rosas^{1,✉}, David Meneses San Juan^{1,✉}, Edith Araceli Cabrera Muñoz^{1,✉}, Gerardo Bernabé Ramírez Rodríguez^{1,✉}

¹ Laboratorio de Neurogénesis, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: el Trastorno por Consumo de Sustancias de Abuso (TCSA), es un problema de salud pública que presenta una necesidad de innovación sobre los abordajes terapéuticos. Al considerar la vasta evidencia de cambios en neuroplasticidad dentro del circuito de recompensa (CR), que es el encargado de codificar el aprendizaje del consumo de sustancias, se ha propuesto modular la neuroplasticidad como un sustrato en abordajes terapéuticos contra las adicciones. **Objetivo:** analizar la literatura reciente sobre la investigación de la neuroplasticidad como sustrato terapéutico del TCSA. **Método:** se realizó una revisión narrativa de artículos indexados en las bases de datos *PubMed* y *Scopus* de los últimos cinco años referentes a la neuroplasticidad y al tratamiento del TCSA. **Resultados:** los estudios identificados mostraron efectos sobre el proceso de aprendizaje al consumo de sustancias de abuso en modelos animales mediante diversas técnicas de neuromodulación, así como propuestas para disminuir la ansiedad y las recaídas por el consumo en humanos mediante farmacoterapia y técnicas de neuromodulación no invasivas. **Discusión y conclusiones:** si bien el tratamiento para el TCSA genera respuestas heterogéneas por la propia naturaleza de esta condición, es posible ofrecer opciones terapéuticas con mayor efectividad mediante la comprensión de los cambios neuroplásticos asociados a distintos fármacos y técnicas de neuroestimulación.

Palabras clave: neuroplasticidad, neuromodulación, consumo de drogas, estimulación magnética transcranial.

ABSTRACT

Introduction: substance Use Disorder (SUD) is a public health problem that presents a need for innovation in therapeutic approaches. Considering the vast evidence of changes in neuroplasticity within the brain reward circuit, which is responsible for encoding the learning of substance use, it has been proposed to modulate neuroplasticity as a substrate in therapeutic approaches against addictions. **Objective:** analyze the recent available literature on the research of neuroplasticity as a therapeutic substrate for SUD. **Method:** a narrative review was carried out on articles indexed in the *PubMed* and *Scopus* databases from the last 5 years referring to neuroplasticity and the treatment of SUD. **Results:** the identified studies showed changes in the substance use learning process in animal models through various neuromodulation techniques, as well as proposals to reduce anxiety and relapses due to consumption through pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation techniques in humans. **Discussion and conclusions:** although SUD treatment generates heterogeneous responses due to the nature of this condition, it is possible to offer therapeutic options with greater effectiveness by understanding the neuroplasticity changes associated with different drugs and neurostimulation techniques.

Keywords: neuroplasticity, neuromodulation, drug abuse, transcranial magnetic stimulation.

Autor de correspondencia:

Gerardo Bernabé Ramírez Rodríguez. Laboratorio de Neurogénesis. Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calzada México Xochimilco Núm. 101, col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, Ciudad de México.

Correo electrónico: gbernabe@imp.edu.mx

Recibido: 09 de febrero de 2024

Aceptado: 12 de abril de 2024

doi: [10.28931/riiad.2024.1.11](https://doi.org/10.28931/riiad.2024.1.11)



INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Consumo de Sustancias de Abuso (TCSA), está estrechamente ligado a eventos estresantes, así como a cambios neuroplásticos en regiones cerebrales y circuitos específicos. Además, el TCSA involucra factores sociales y psicológicos como las experiencias positivas ligadas al contexto que se genera al consumir la droga, y que pueden propiciar la repetición de esta conducta. Durante la pandemia por COVID-19 aumentó el consumo de sustancias, principalmente de alcohol (19%), tabaco (16.5%) y marihuana (5.6%) (Ibarrola-Peña et al., 2022). Aunado a ello, existe una mayor probabilidad de encontrar síntomas depresivos y riesgo suicida en la población que preferentemente utiliza metanfetaminas y sus derivados (Martínez-Martínez et al., 2023).

En México (Michoacán, Oaxaca y Ciudad de México), el problema con el uso de heroína muestra la urgente necesidad no sólo de prevenir el TCSA, sino de atender a las personas que padecen esta condición, mediante políticas públicas como aumentar la accesibilidad a tratamientos con metadona (Romeo-Mendoza et al., 2022). En América Latina, el reporte epidemiológico del TCSA se encuentra limitado, sin embargo este trastorno se ha vinculado al uso recreativo de sustancias ilícitas, conductas sexuales de riesgo (Lisboa et al., 2023), lesiones automovilísticas predominantemente relacionados con el consumo de alcohol o cannabis en Brasil y Argentina (Hernández-Becerril et al., 2022); además de que se ha documentado el TCSA en consumidores de drogas inyectables como un factor de riesgo para el contagio de hepatitis C (Cavalheiro et al., 2023). Este trastorno no solo implica un daño para los consumidores, sino una amenaza para el tejido social y un reto para la salud pública de los países de la región.

La posibilidad de estudiar los mecanismos subyacentes a la adaptación del cerebro a trastornos psiquiátricos en humanos se remite a los resultados obtenidos de estudios de neuroimagen, que pueden documentar patrones relacionados con la plasticidad estructural y con la respuesta funcional hacia algunos tipos de tratamiento. Por ejemplo, la psicoterapia cognitivo conductual y las terapias conductuales de tercera generación han demostrado efectividad para el tratamiento del TCSA (Zamboni et al., 2021) y han logrado promover cambios en la volumetría de la materia gris cerebral y la respuesta dependiente del nivel de oxígeno en sangre en otros trastornos psiquiátricos comórbidos (Cichocki et al., 2024; Liu et al., 2022; Månsson et al., 2016). Si bien estos hallazgos no se han explorado en el TCSA, permi-

ten una aproximación a la neuroplasticidad como el sustrato de los abordajes terapéuticos actuales de este trastorno en humanos, así como en potenciales directrices novedosas. Sin embargo, el estudio de los mecanismos subyacentes a la adaptación del cerebro a trastornos psiquiátricos es limitado debido a la naturaleza de los estudios requeridos, por ejemplo, los mecanismos celulares y moleculares involucrados; es por lo que es fundamental el uso de los modelos animales (como los roedores), para dilucidar dichos mecanismos.

La neuroplasticidad en condiciones fisiológicas y patológicas

La neuroplasticidad engloba a los procesos de cambio y adaptaciones que el cerebro presenta desde el neurodesarrollo hasta los aprendizajes de la vida adulta. Por lo tanto, comprende a la neurogénesis, la migración neuronal, la diferenciación de los fenotipos somato-dendríticos y axonales, la formación de conexiones y la diferenciación citoarquitectónica durante el desarrollo, también a la mielinización, modificaciones sistémicas de la estructura cerebral, así como la adquisición de funciones específicas en el sistema nervioso maduro (Innocenti, 2022). Estas características dinámicas del cerebro permiten que el sistema pueda renovarse y evolucionar de forma constante en condiciones fisiológicas y en la recuperación funcional tras diferentes patologías.

La Enfermedad Vasculare Cerebral (EVC), es la condición patológica por excelencia para ilustrar este fenómeno, ya que la recuperación de funciones neurológicas y la posibilidad de re-aprender tareas motrices (como la deglución y el habla afectadas por la isquemia), pueden atribuirse a la plasticidad neuronal (Cabral et al., 2022; Dąbrowski et al., 2019), mediante la adaptación de neuronas que no se vieron afectadas durante la EVC, inducida a través de protocolos de ejercicio y rehabilitación física para optimizar los resultados clínicos (Xing & Bai, 2020). Por otro lado, los cambios plásticos también se pueden afectar negativamente al promover las alteraciones cognitivas durante o en los padecimientos de diversos trastornos del estado del ánimo, mediante la atrofia neuronal y la pérdida sináptica en la corteza prefrontal (CPF) medial y en el hipocampo, lo que a su vez altera la conectividad funcional entre estas dos estructuras (Price & Duman, 2020; Tartt et al., 2022).

Neuroplasticidad y neuromodulación

Existen diversas intervenciones que son capaces de regular la neurotransmisión y la actividad cerebral,

las cuales se conocen como técnicas de neuromodulación. Entre estas técnicas se incluyen el neurofeedback, la estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr), y la estimulación eléctrica de corriente directa (EECD). Estas técnicas son métodos no invasivos que pueden favorecer la neuroplasticidad y conducir a la disminución de los procesos neurodegenerativos presentes en diversas neuropatologías. Por ejemplo, el incremento de la potenciación a largo plazo en diferentes regiones corticales a través de la EMTr en la enfermedad de Alzheimer (Koch & Spampinato, 2022), o en el trastorno depresivo mayor (Ferrarelli, 2022; Albert, 2019). Se ha demostrado que la EMTr es capaz de disminuir el síndrome de abstinencia y el consumo en pacientes con adicción a la cocaína, tabaco y metanfetamina, cambios que se han asociado a la regulación de la actividad cortical de dichos sujetos (Gay et al., 2022), similar a lo reportado con la EECD, donde su aplicación en la CPF, promueve su activación e induce plasticidad sináptica (Hone-Blanchet & Fecteau, 2014).

Se ha confirmado que otras estrategias como el neurofeedback restablece los patrones de conectividad alterados en el circuito de recompensa (CR), generados por los TCSA, y previene las recaídas en estos trastornos (Sunder & Bohnen, 2017). Existen otras intervenciones que modulan la neuroplasticidad y que se han empleado con resultados positivos en pacientes con TCSA, como el enriquecimiento ambiental y la práctica del ejercicio físico (de Sousa Fernandes et al., 2020; Johansson et al., 2020; Penna et al., 2021). Es por lo que el uso de tratamientos que promuevan los procesos neuroplásticos podría posicionarse como una nueva aproximación terapéutica. De tal modo que mediante la investigación traslacional se pueden integrar los hallazgos encontrados, tanto en modelos animales como en ensayos clínicos, para inducir cambios neuroplásticos dirigidos a las necesidades específicas de una amplia variedad de condiciones neurológicas y psiquiátricas (Johnson & Cohen, 2023).

Neurobiología de las conductas adictivas

Gran parte de los avances en la neurobiología de la adicción se pueden ubicar en un marco heurístico del ciclo de la adicción en tres etapas: atracones/intoxicación, abstinencia/afecto negativo y preocupación/anticipación (Uhl et al., 2019), procesos relacionados con la funcionalidad del CR, predominantemente mediado por la dopamina (Solinas et al., 2019), misma que juega un papel importante en procesos de memoria y aprendizaje. El CR es un circuito mesocorticolímbico que nace de las proyecciones do-

paminérgicas del Área Tegmental Ventral (ATV), del mesencéfalo que se dirigen hacia el cuerpo estriado, diversas áreas de la CPF, la amígdala y el hipocampo, entre otras estructuras del sistema límbico (Lewis et al., 2021), principalmente el Núcleo Accumbens (NAcc) (Chen, 2022). Esta vía es crítica en la codificación de estímulos apetitivos y en la generación de conductas de búsqueda (Burton & Balleine, 2022), como ocurre en el TCSA. En los diferentes relevos de este circuito se guarda una íntima relación con la señalización serotoninérgica (5-hidroxitriptamina, 5-HT), y con el sistema de los endocannabinoides, que en su conjunto modulan el procesamiento de recompensa, el aprendizaje reforzado y la flexibilidad conductual (Peters et al., 2021), por lo que hay un gran interés por investigar estas poblaciones neuronales en modelos animales de TCSA.

Los relevos del CR son susceptibles a presentar cambios plásticos debido a las conexiones jerárquicas con otras áreas del cerebro, una plasticidad morfológica y funcional bien desarrollada que regula la potenciación sináptica a corto y largo plazo, las vías de señalización, la cooperación entre varios sistemas de neurotransmisores y el papel de apoyo de la neuroglia, involucrada en procesos tanto fisiológicos como patológicos (Bayassi-Jakowicka et al., 2021; Corkrum et al., 2020).

En modelos murinos de consumo de cocaína se han descrito adaptaciones diferenciales en la espinogénesis, en el tráfico de receptores glutamatérgicos y en la excitabilidad en neuronas espinosas medianas del NAcc (Zinsmaier et al., 2022). Estas modificaciones están asociados a la disminución de receptores glutamatérgicos AMPA (Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), y NMDA (N-metil-D-aspartato), en las células productoras de GABA (ácido γ -aminobutírico), del ATV (Friend et al., 2021), y en el incremento en la maduración y densidad de espinas dendríticas en las neuronas del hipocampo ventral (Caban Ribera et al., 2023), así como con la disminución del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), en la amígdala central (Caffino et al., 2019); mientras que la administración de agonistas serotoninérgicos promueve la plasticidad neuronal relacionada con el aumento de BDNF en el ATV (Vargas-Pérez et al., 2023).

Con base en esto, se pueden proponer estrategias de intervención sobre estos mecanismos neuroplásticos en poblaciones neuronales específicas para interrumpir el proceso de aprendizaje del consumo, o incluso evitar recaídas tras la abstinencia. Por ejemplo, en el hipocampo dorsal se ha visto que la inhibición optogenética disminuye la expresión de la proteína

de activación celular c-Fos, en neuronas glutamatergicas y GABAérgicas del estrato piramidal y en neuronas GABAérgicas del estrato lúcido durante la re-consolidación, lo cual conlleva a la atenuación del consumo de cocaína (Qi et al., 2022). Con estos hallazgos, los siguientes proyectos de investigación en el campo podrían aprovechar las herramientas bioinformáticas y la edición neuroepigenética para estudiar los factores de transcripción involucrados en el TCSA (Teague & Nestler, 2022).

MÉTODO

Son pocas las investigaciones actuales relacionadas con los cambios neuroplásticos derivados del TCSA. Para dar a conocer los tratamientos emergentes y futuras direcciones de investigación, se realizó una búsqueda documental en las bases de *PubMed* y *Scopus*. La búsqueda se hizo con las palabras claves identificadas en el *Medical Subject Headings* (MeSH), así como los operadores booleanos y sus combinaciones

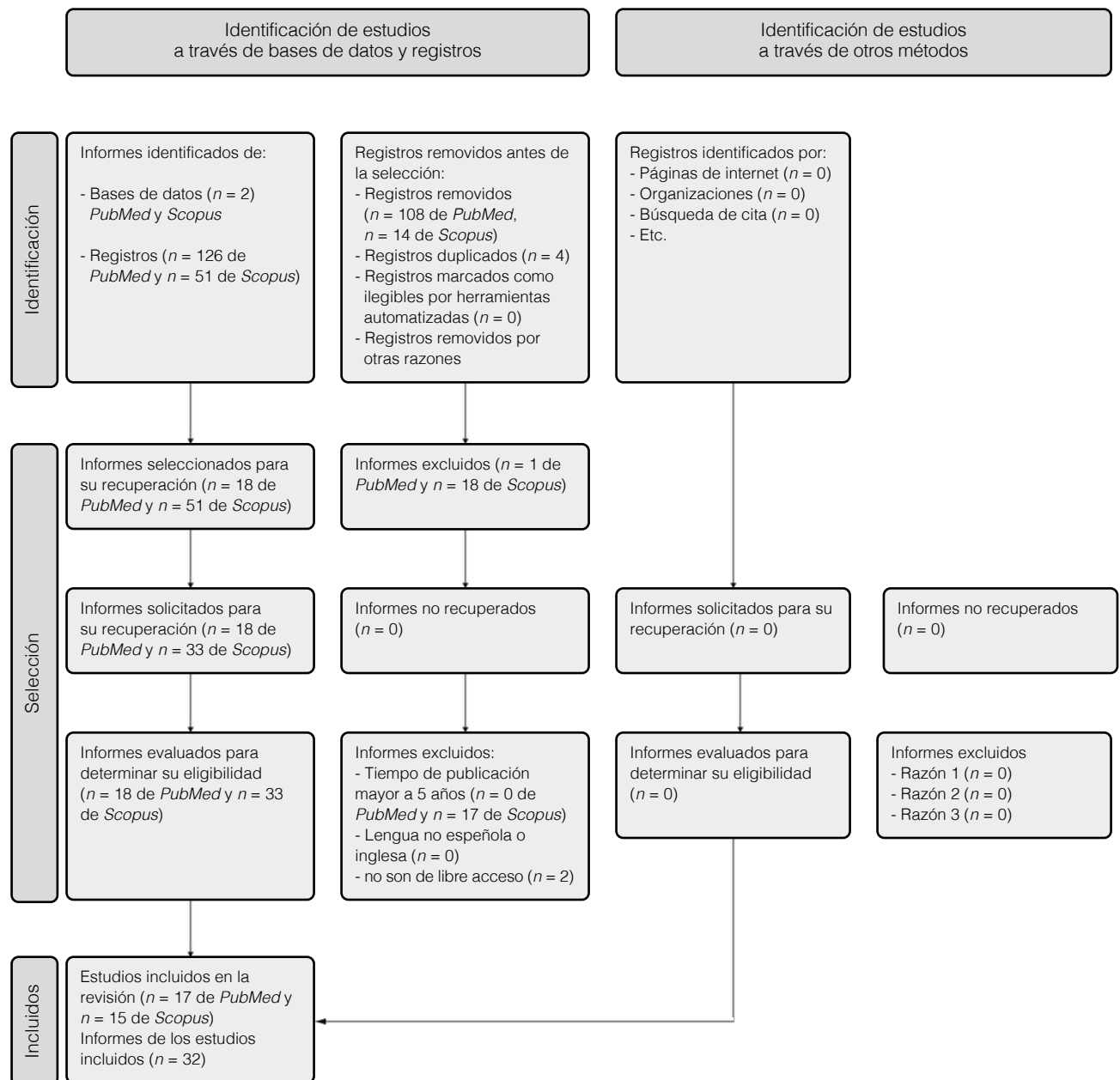


Figura 1. Diagrama de flujo del formato PRISMA 2020, donde se resume la estrategia de búsqueda, filtrado y selección del material bibliográfico utilizado.

para construir el motor de búsqueda “*Substance-Related Disorders/therapy*” (Mesh) AND “*Neuronal Plasticity*” (Mesh). Con base en las recomendaciones de la guía PRISMA (Page, 2021), se contabilizó el total de resultados obtenidos en el rastreo inicial y se aplicaron los criterios de inclusión. Se obtuvieron un total de 126 artículos con la base de datos *Pubmed* y 51 de *Scopus*, de los cuales en total solo 32 pasaron el filtro de haber sido publicados en los últimos 5 años y ofrecer información relevante sobre el tema (Figura 1).

Criterios de inclusión

Se seleccionaron artículos originales, revisiones, metaanálisis y reportes de caso publicados en revistas internacionales indexadas en un periodo no mayor de cinco años. Se seleccionaron artículos en donde se evaluó o recopiló información acerca de la neurobiología y terapéutica del TCSA, los artículos incluidos en esta revisión son accesibles en versión electrónica.

Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos duplicados y aquellos cuya lengua fuera diferente a la española o inglesa. También se excluyeron aquellos artículos que no se encontraban de acceso libre en la red.

RESULTADOS

Actualmente existen múltiples tratamientos para abordar los TCSA desde la perspectiva farmacológica, psicoterapéutica y social, sin embargo, las altas tasas de recaída demuestran la inminente necesidad por desarrollar nuevas estrategias terapéuticas a través de la investigación básica, clínica y traslacional, ya que no se conocen por completo los mecanismos de acción por medio de los cuales las sustancias de abuso promueven las conductas adictivas. Investigar los cambios neuroplásticos en el sistema mesocorticolímbico, el CR y sus relevos, permitiría generar enfoques terapéuticos en las adicciones (Sampe-dro-Piquero et al., 2019; Volkow et al., 2019). En este sentido, se ha observado que la aplicación de técnicas de neuromodulación *in vivo*, como la optogenética, puede inducir cambios plásticos como la depresión sináptica a largo plazo en relevos específicos del CR, que interrumpe tanto la base neurobiológica de las compulsiones por consumir sustancias de abuso, como la reversión de las conductas de búsqueda en modelos preclínicos (Rich et al., 2021).

La modulación puede ocurrir al nivel de la codificación del aprendizaje o la consolidación de la memoria de las conductas adictivas. Este es el caso de la

plasticidad sináptica dependiente de la sincronización de picos, el cual es el modelo celular más utilizado para el aprendizaje y la memoria, que tiene el potencial para probar diversos fármacos que presenten una mayor especificidad por las subunidades de los receptores implicados en los procesos que extinguen la autoadministración de drogas en modelos animales, así como disminuir la liberación fásica de dopamina estriatal ante el consumo de cocaína o la activación de los efectos de preparación de los receptores nicotínicos en la CPF, mismos que son importantes para el establecimiento de conductas adictivas (Brzosko et al., 2019).

Por otro lado, se ha observado que uno de los principales moduladores epigenéticos que orquestan la neuroplasticidad son los microRNAs, los cuales se ha sugerido que podrían gestionar la aparición y progresión de la adicción a diversas sustancias. Se ha descrito en experimentos preclínicos de consumo de cocaína, opioides y alcohol, que existen alteraciones en la transcripción de microRNAs asociados al estrés oxidativo, la función mitocondrial, la autofagia y la neuroprotección en hipocampo (Mohammadi et al., 2022), procesos que están involucrados en la biología celular de la adicción. Es por ello que estos microRNAs podrían representar nuevos blancos terapéuticos a considerar.

Investigar los cambios plásticos a nivel epigenético, en las estructuras cerebrales involucradas con el aprendizaje del consumo de sustancias podría permitir conocer mejor la farmacología de estas sustancias e interrumpir el desarrollo del TCSA. En modelos murinos se han probado diferentes compuestos que ejercen efectos en el Nacc, específicamente en las subpoblaciones neuronales y sus proyecciones relacionadas con el consumo de sustancias de abuso; por ejemplo se ha propuesto que el Compuesto 511, que es una fórmula derivada de la medicina tradicional china cuyos potenciales principios activos son el 1-metoxi-2,3-metilendioxi-xantona y la 1,7-dimetoxi-xantona, promueven la actividad postsináptica asociada al aprendizaje en un modelo de consumo de morfina. Dichos efectos se han asociado con la hiperacetilación en la histona H3 lisina 14 y la reducción de la dimetilación de la histona H3 lisina 9, así como la activación y acumulación de la proteína de activación celular Δ fosB en el Nacc (Wang et al., 2023).

En hipocampo se ha encontrado que la taurina induce cambios en la expresión en las subunidades de los receptores GABAérgicos y glutamatérgicos, GABAAR α 1, α 4, δ y γ 2 y NMDAR GluN2A y GluN2B en ratas con síndrome de abstinencia, apuntando a estas proteínas como posibles puntos críticos en la prevención de las recaídas (Hansen et al., 2020).

Una de las estrategias más factibles que se pueden desarrollar para encontrar mejores tratamientos contra las adicciones es la exploración de psicofármacos ya conocidos que se encuentran en el mercado y con seguridad establecida por otras condiciones de salud, a los cuales se puede agregar esta indicación terapéutica. Por ejemplo, la ketamina como antidepresivo de acción rápida con propiedades antagónicas sobre el receptor NMDA, se ha visto envuelta en controversia por su potencial efecto adictivo, además de otros efectos adversos como psicosis persistente, deterioro cognitivo y daño neuronal. Sin embargo, a pesar de activar transitoriamente las vías dopaminérgicas originadas en el AVT, no induce la plasticidad sináptica que normalmente se observa con las drogas adictivas en ratones, efecto presuntamente mediado por el antagonismo NMDA en las neuronas GABAérgicas del AVT (Simmler et al., 2022).

Adicionalmente, suplementar la administración de ketamina con betaína podría prevenir y revertir las manifestaciones conductuales adversas al disminuir la potenciación a largo plazo (LTP), y los niveles de la Proteína de Densidad Postsináptica 95 (PSD-95) en el hipocampo, después del uso repetido de ketamina (Chen et al., 2021). Por otro lado, la agomelatina es un antidepresivo ampliamente usado en la psicofarmacológica terapéutica actual por su agonismo del receptor de melatonina MT1/2 y antagonismo del receptor 2C de 5-hidroxitriptamina; sin embargo se ha planteado su uso en el tratamiento del alcoholismo mediante la señalización de la vía Notch1 en hipocampo, ya que se ha visto que es capaz de disminuir la apetencia y atenúa los síntomas de la abstinencia por consumo de alcohol en ratas, mejora el rendimiento en tareas conductuales de memoria y restaura los niveles séricos de BDNF, cortisol, dopamina y glutamato a las condiciones previas al modelo de alcoholismo (Fathi et al., 2021).

Existen moléculas nuevas que aún no tienen un uso clínico estandarizado, pero que comparten efecto sobre vías de señalización o circuitos neuronales con psicofármacos ya conocidos. Tal es el caso del ibudilast, un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que modula la actividad de las células gliales y mejora la inhibición GABAérgica en el ATV, que al ser administrado de forma sistémica ha demostrado reducir la autoadministración de cocaína bajo programas de refuerzo de proporción fija y progresiva en ratas, desplazando las curvas de dosis-respuesta hacia abajo y disminuyendo la recaída al consumo (Mu et al., 2021).

Particularmente, prevenir las recaídas tras la abstinencia es una de las principales metas clínicas.

Se ha mostrado que la 4-fluoro-N-(4-sulfamoylbenzyl) bencenosulfonamida mejora el rendimiento en tareas de memoria, restaura la LTP en el área 1 del Cuerno de Amón (CA1), del hipocampo y disminuye el BDNF plasmático inducido por la abstinencia de nicotina (Rehman et al., 2020). También se analiza el potencial papel terapéutico de la ibogaína, un alcaloide psicodélico que potencialmente activa la señalización de factores neurotróficos en el CR, ya que se cuenta con informes anecdóticos y estudios que sugieren que puede reducir los síntomas de abstinencia de drogas, la apetencia y prevenir la recaída; aunque los modelos animales sugieren sus efectos, su toxicidad, su potencial alucinógeno y su tendencia a inducir arritmias cardíacas ha limitado los ensayos clínicos (Cameron et al., 2021).

La neuromodulación por aproximaciones no farmacológicas recientemente ha ganado fuerza en el terreno de la psiquiatría. Puntualmente, se ha reportado que la EECDF favorece la neurogénesis y mejora el aprendizaje, por lo que se ha explorado su papel sobre la CPF como coadyuvante del entrenamiento cognitivo en niños con trastornos del espectro alcohólico fetal, especialmente observando una correlación significativa entre la mejora en las puntuaciones de atención y la disminución en los déficits de atención informados por los padres (Boroda et al., 2020).

Por otro lado, se ha propuesto a la EMTr como un tratamiento innovador, no invasivo, seguro y rentable con múltiples ventajas y limitaciones sobre los cambios en la conectividad cerebral asociada a la disminución de la apetencia por el consumo de alcohol tras ciclos de sesiones de estimulación con resultados no siempre reproducibles (Diana et al., 2019), aunque así mismo se ha observado una inhibición significativa de potenciales motores evocados después de estimulación theta burst continua (600 pulsos, 80% del umbral motor activo), tanto en consumidores de cannabis sin TCSA como en no consumidores, mientras que esta inhibición no se observó en consumidores de cannabis con TCSA, además de una menor plasticidad cortical motora en sujetos con un consumo problemático grave de cannabis, dando evidencia de plasticidad cortical desadaptativa asociada a esta sustancia (Martin-Rodriguez et al., 2021). Incluso se ha propuesto utilizar estimulación cerebral profunda o la administración de células madre y sus factores neurotróficos derivados para contrarrestar el deterioro de la neuroplasticidad y la disminución de la neurogénesis del hipocampo observada tras un TCSA (Tsai et al., 2019). En la figura 2 se resumen los efectos biológicos de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de la TCSA.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se estima que de los 20 millones de estadounidenses con TCSA, sólo el 1.8% recibe tratamiento en un programa especializado en adicciones (Substance Abuse and Mental Health Services Administration; SAMHSA, 2019). Por lo tanto, la piedra angular de las aproximaciones en materia de salud pública sobre el TCSA es la prevención, la cual es especialmente facilitada mediante atención primaria de la salud en la etapa pediátrica, la promoción del deporte, programas de tutoría, servicios de protección infantil y entornos de justicia (Nelson et al., 2022), para lo cual el desarrollo de políticas públicas necesita enfocarse en los jóvenes. Dentro de este rubro, hay una gran cantidad de acciones que se pueden realizar para favorecer la prevención, como legislar en esta materia, integrar el tratamiento y la prevención de los TCSA en la atención primaria de salud para aumentar el acceso a la atención y que ésta se vea favorecida por los impuestos obtenidos de la venta de tabaco y alcohol,

así como una mayor colaboración entre el gobierno y los actores no estatales (Jaguga & Kwobah, 2020).

Por otro lado, en aquellas personas que actualmente ya cuentan con un TCSA y necesitan iniciar tratamiento, se ha visto que esquemas integrales transdisciplinarios con la participación del área médica, psicológica y de trabajo social, son la base de una mejor respuesta al tratamiento. La meta en el tratamiento de los TCSA es la abstinencia absoluta, es decir lograr y sostener el cese total del consumo de drogas (Volkow, 2020), para lo que los abordajes psicoterapéuticos con mayor evidencia de efectividad son los basados en tratamientos psicosociales como la terapia familiar, la terapia cognitivo-conductual y los enfoques multicomponentes (Fadus et al., 2019). Sin embargo, una proporción considerable de pacientes requerirán de tratamientos farmacológicos, como la buprenorfina, que ha sido aprobada hasta los 16 años para el trastorno por consumo de opioides; naltrexona para el alcohol y N-acetilcisteína para el trastorno por consumo de cannabis (Squeglia et al., 2019). Otro factor clave para la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento de los TCSA es la patología dual, ya que es frecuente encontrar comorbilidades psiquiátricas como el trastorno por estrés post-traumático (Back et al., 2019), el trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (Terán-Prieto, 2020) o los trastornos del estado del ánimo (Brenner et al., 2020; Mencilini et al., 2022).

Ante lo refractario, costoso y frustrante que puede ser el tratamiento del TCSA, proponer nuevos blancos terapéuticos se ha convertido en una urgente necesidad. Es por lo que modular la neuroplasticidad mediante estrategias de neuromodulación se ha convertido en la punta de lanza de las directrices que ha tomado la investigación en el consumo de sustancias de abuso, ya que prometen la posibilidad de tratamientos con mayor efectividad a las intervenciones con las que se cuentan actualmente. Destaca el papel de la EMTr, la cual ha cobrado fuerza como herramienta no invasiva para estimular circuitos neuronales típicamente implicados en enfermedades psiquiátricas, ya que es capaz de inducir una hiperpolarización o despolarización de neuronas mediante inducción electromagnética dependiente de frecuencia (Mahoney et al., 2020).

Además, se encuentran en desarrollo otras técnicas que fomentan resultados similares sobre la neuromodulación de manera no invasiva como el ultrasonido focalizado transcraneal (di Biase et al., 2019), la estimulación transcraneal con corriente continua (Luigjes et al., 2019), o procedimientos invasivos como la estimulación cerebral profunda que ha dado

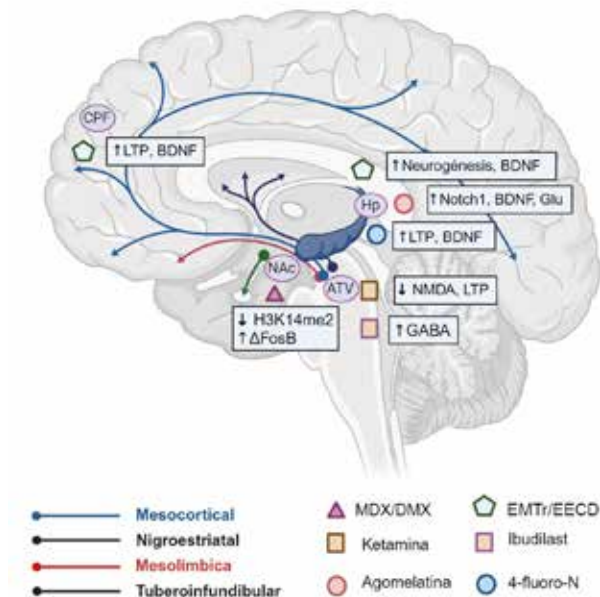


Figura 2. Esquema representativo de las principales vías dopaminérgicas y el efecto biológico de diversas intervenciones farmacológicas y de neuromodulación del TCSA. Abreviaturas: Corteza Prefrontal (CPF), Hipocampo (Hip), Núcleo Accumbens (NAc), Área Tegmental Ventral (ATV), potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés), Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido γ -aminobutírico (GABA), Glutamato (Glu), Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y Estimulación eléctrica de corriente directa (EECD).

resultados efectivos en la regulación de circuitos neuronales específicos, como en la neurocirugía funcional para la enfermedad de Parkinson; sin embargo, todas estas aproximaciones siguen presentando importantes limitaciones en efectividad o en riesgo para comenzar a estandarizar su práctica clínica en pacientes con TCSA, por lo que se necesitan mayores esfuerzos para investigar y refinar su aplicación en los diferentes problemas de salud mental.

La evidencia presentada contribuye a enriquecer el cuerpo de conocimientos sobre la neurobiología de las conductas motivadas y la recompensa, pero también para conocer nuevas directrices con aplicaciones prácticas en el desarrollo de abordajes terapéuticos para el TCSA mediante la modulación de la plasticidad cerebral. Si bien este estudio es una de las pocas revisiones en español en el campo, una de las limitaciones de este trabajo es la falta de información completa respecto a los mecanismos neuroplásticos subyacentes a las nuevas terapéuticas del TCSA. A la fecha se sigue investigando los sustratos neurobiológicos subyacentes a la adicción y su tratamiento, por lo cual es necesaria la generación de publicaciones que sintetizen y analicen el campo de conocimiento actual de este tema.

Se sugiere continuar desarrollando investigaciones en opciones terapéuticas entre las diferentes regiones del sistema nervioso central implicadas en el CR, la modulación de sus conexiones a través de modelos preclínicos en animales, buscar nuevas indicaciones a fármacos ya conocidos y que son utilizados de manera segura en otras afecciones, el desarrollo de nuevas moléculas que ofrezcan mayor efectividad para disminuir la apetencia, la ansiedad y la recaída por el consumo, así como estandarizar el uso de técnicas no invasivas de neuromodulación transcraneal. De esta forma se podrían ofrecer mejores opciones terapéuticas para aquellas personas en quienes la prevención no fue suficiente.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

La presente investigación no fue financiada por ningún organismo, ni institución. Las opiniones, hallazgos y conclusiones aquí presentadas son las de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en la realización del manuscrito, ni con respecto a los datos presentados.

REFERENCIAS

- Albert, P. R. (2019). Adult neuroplasticity: A new "cure" for major depression? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *44*(3), 147-150. <https://doi.org/10.1503/jpn.190072>
- Back, S. E., Killeen, T., Badour, C. L., Flanagan, J. C., Allan, N. P., Ana, E. S., Lozano, B., Korte, K. J., Foa, E. B., & Brady, K. T. (2019). Concurrent treatment of substance use disorders and PTSD using prolonged exposure: A randomized clinical trial in military veterans. *Addictive Behaviors*, *90*, 369-377. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.11.032>
- Bayassi-Jakowicka, M., Lietzau, G., Czuba, E., Steliga, A., Waśkow, M., & Kowiański, P. (2021). Neuroplasticity and Multilevel System of Connections Determine the Integrative Role of Nucleus Accumbens in the Brain Reward System. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(18), 9806. <https://doi.org/10.3390/ijms22189806>
- Boroda, E., Krueger, A. M., Bansal, P., Schumacher, M. J., Roy, A. V., Boys, C. J., Lim, K. O., & Wozniak, J. R. (2020). A randomized controlled trial of transcranial direct-current stimulation and cognitive training in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Brain Stimulation*, *13*(4), 1059-1068. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.04.015>
- Brenner, P., Brandt, L., Li, G., DiBernardo, A., Bodén, R., & Reutfors, J. (2020). Substance use disorders and risk for treatment resistant depression: a population-based, nested case-control study. *Addiction*, *115*(4), 768-777. <https://doi.org/10.1111/add.14866>
- Brzosko, Z., Mierau, S. B., & Paulsen, O. (2019). Neuromodulation of Spike-Timing-Dependent Plasticity: Past, Present, and Future. *Neuron*, *103*(4), 563-581. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.041>
- Burton, T. J., & Balleine, B. W. (2022). The positive valence system, adaptive behaviour and the origins of reward. *Emerging Topics in Life Sciences*, *6*(5), 501-513. <https://doi.org/10.1042/ETLS20220007>
- Caban Rivera, C., Price, R., Fortuna, R. P., Li, C., Do, C., Shinkle, J., Ghilotti, M. G., Shi, X., Kirby, L. G., Smith, G. M., & Unterwald, E. M. (2023). The ventral hippocampus and nucleus accumbens as neural substrates for cocaine contextual memory reconsolidation. *BioRxiv: the preprint server for biology*. <https://doi.org/10.1101/2023.11.29.569314>
- Cabral, D. F., Fried, P., Koch, S., Rice, J., Rundek, T., Pascual-Leone, A., Sacco, R., Wright, C. B., & Gomes-Osman, J. (2022). Efficacy of mechanisms of neuroplasticity after a stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *40*(2), 73-84. <https://doi.org/10.3233/RNN-211227>
- Caffino, L., Mottarlini, F., Diniz, D. M., Verheij, M. M., Fumagalli, F., & Homberg, J. R. (2019). Deletion of the serotonin transporter perturbs BDNF signaling in the central amygdala following long-access cocaine self-administration. *Drug and Alcohol Dependence*, *205*, 107610. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107610>
- Cameron, L. P., Tombari, R. J., Lu, J., Pell, A. J., Hurley, Z. Q., Ehinger, Y., Vargas, M. V., McCarroll, M. N., Taylor, J. C., Myers-Turnbull, D., Liu, T., Yaghoobi, B., Laskowski, L. J., Anderson, E. I., Zhang, G., Viswanathan, J., Brown, B. M., Tjia, M., Dunlap, L. E., ... Olson, D. E. (2021). A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*, *589*(7842), 474-479. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-3008-z>

- Cavalheiro, M., Manchiero, C., Peixoto, B., da Silva Nunes, A. K., Vaz Gago Prata, T., Alexandre, D. E., Dos Santos, G., Montanha, M. S., Marques, W., & Mitiko, F. (2023). Hepatitis C Among People Who Inject Drugs (PWID) in Latin America and the Caribbean: A Meta-Analysis of Prevalence Over Three Decades. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *84*(1), 118-127. <https://doi.org/10.15288/jsad.22-00014>
- Chen, W. (2022). Neural circuits provide insights into reward and aversion. *Frontiers in Neural Circuits*, *16*, 1002485. <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.1002485>
- Chen, S.-T., Hsieh, C.-P., Lee, M.-Y., Chen, L.-C., Huang, C.-M., Chen, H.-H., & Chan, M.-H. (2021). Betaine prevents and reverses the behavioral deficits and synaptic dysfunction induced by repeated ketamine exposure in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *144*, 112369. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112369>
- Cichocki, A. C., Zinbarg, R. E., Craske, M. G., Chat, I. K., Young, K. S., Bookheimer, S. Y., & Nusslock, R. (2024). Transdiagnostic symptom of depression and anxiety associated with reduced gray matter volume in prefrontal cortex. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *339*, 111791. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.111791>
- Corkrum, M., Covelo, A., Lines, J., Bellocchio, L., Pisansky, M., Loke, K., Quintana, R., Rothwell, P. E., Lujan, R., Marsicano, G., Martin, E. D., Thomas, M. J., Kofuji, P., & Araque, A. (2020). Dopamine-Evoked Synaptic Regulation in the Nucleus Accumbens Requires Astrocyte Activity. *Neuron*, *105*(6), 1036-1047.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.026>
- de Sousa Fernandes, M. S., Ordônio, T. F., Santos, G. C. J., Santos, L. E. R., Calazans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plasticity*, *2020*, 8856621. <https://doi.org/10.1155/2020/8856621>
- di Biase, L., Falato, E., & Di Lazzaro, V. (2019). Transcranial Focused Ultrasound (tFUS) and Transcranial Unfocused Ultrasound (tUS) Neuromodulation: From Theoretical Principles to Stimulation Practices. *Frontiers in Neurology*, *10*, 549. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00549>
- Diana, M., Bolloni, C., Antonelli, M., Di Giuda, D., Cocciolillo, F., Fattore, L., & Addolorato, G. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation: Re-wiring the alcoholic human brain. *Alcohol*, *74*, 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.05.011>
- Dąbrowski, J., Czajka, A., Zielińska-Turek, J., Jaroszyński, J., Furtak-Niczyporuk, M., Mela, A., Poniatowski, Ł. A., Drop, B., Dorobek, M., Barcikowska-Kotowicz, M., & Ziemba, A. (2019). Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. *Neural Plasticity*, *2019*, 9708905. <https://doi.org/10.1155/2019/9708905>
- Fadus, M. C., Squeglia, L. M., Valadez, E. A., Tomko, R. L., Bryant, B. E., & Gray, K. M. (2019). Adolescent Substance Use Disorder Treatment: An Update on Evidence-Based Strategies. *Current Psychiatry Reports*, *21*(10), 96. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1086-0>
- Fathi, D., Abulsoud, A. I., Saad, M. A., Nassar, N. N., Maksimos, M. M., Rizk, S. M., & Senousy, M. A. (2021). Agomelatine attenuates alcohol craving and withdrawal symptoms by modulating the Notch1 signaling pathway in rats. *Life Sciences*, *284*, 119904. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119904>
- Ferrarelli, F. (2022). Is Neuroplasticity Key to Treatment Response in Depression? Maybe So. *The American Journal of Psychiatry*, *179*(7), 451-453. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220432>
- Friend, L. N., Wu, B., & Edwards, J. G. (2021). Acute cocaine exposure occludes long-term depression in ventral tegmental area GABA neurons. *Neurochemistry International*, *145*, 105002. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105002>
- Gay, A., Cabe, J., DeChazeron, I., Lambert, C., Defour, M., Bhoowabul, V., Charpeaud, T., Tremey, A., Llorca, P.-M., Pereira, B., & Brousse, G. (2022). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Promising Treatment for Craving in Stimulant Drugs and Behavioral Addiction: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(3), 624. <https://doi.org/10.3390/jcm11030624>
- Hansen, A. W., Borges, F., Bandiera, S., Remus, R., Caletti, G., Agnes, G., Fernandes de Paula, L., Azuaga, N., Schüller, M., Tannhauser, H. M., & Gomez, R. (2020). Correlations between subunits of GABAA and NMDA receptors after chronic alcohol treatment or withdrawal, and the effect of taurine in the hippocampus of rats. *Alcohol*, *82*, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.08.005>
- Hernández-Becerril, Z., Orozco, R., & Borges, G. (2022). Road traffic injuries and substance use in Latin America: A systematic review. *Traffic Injury Prevention*, *23*(5), 209-214. <https://doi.org/10.1080/15389588.2022.2051018>
- Hone-Blanchet, A., & Fecteau, S. (2014). The Use of Non-Invasive Brain Stimulation in Drug Addictions. *The Stimulated Brain*, 425-452. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00015-6>
- Ibarrola-Peña, J. C., Cueto-Valadez, T. A., Chefec-Ciociano, J. M., Cifuentes-Andrade, L. R., Cueto-Valadez, A. E., Castillo-Cardiel, G., Cervantes-Cardona, G. A., Cervantes-Pérez, E., Cervantes-Guevara, G., Guzmán-Ruvalcaba, M. J., Sapién-Fernández, J. H., Guzmán-Barba, J. A., Esparza-Estrada, I., Flores-Becerril, P., Brancaccio-Pérez, I. V., Guzmán-Ramírez, B. G., Álvarez-Villaseñor, A. S., Barbosa-Camacho, F. J., Reyes-Elizalde, E. A., ... González-Ojeda, A. (2022). Substance Use and Psychological Distress in Mexican Adults during COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(1), 716. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010716>
- Innocenti G. M. (2022). Defining neuroplasticity. *Handbook of Clinical Neurology*, *184*, 3-18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00001-1>
- Jaguga, F., & Kwobah, E. (2020). A review of the public sector substance use disorder treatment and prevention systems in Kenya. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, *15*(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13011-020-00291-5>
- Johansson, H., Hagströmer, M., Grooten, W. J. A., & Franzén, E. (2020). Exercise-Induced Neuroplasticity in Parkinson's Disease: A Metasynthesis of the Literature. *Neural Plasticity*, *2020*, 8961493. <https://doi.org/10.1155/2020/8961493>
- Johnson, B. P., & Cohen, L. G. (2023). Applied strategies of neuroplasticity. *Handbook of Clinical Neurology*, *196*, 599-609. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98817-9.00011-9>
- Koch, G., & Spampinato, D. (2022). Alzheimer disease and neuroplasticity. *Handbook of Clinical Neurology*, *184*, 473-479. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00027-8>
- Lewis, R. G., Florio, E., Punzo, D., & Borrelli, E. (2021). The Brain's Reward System in Health and Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1344*, 57-69. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81147-1_4
- Lisboa, C., Stuardo, V., & Folch, C. (2023). Sexualized drug use among gay men and other men who have sex with men in Latin America: A description of the phenomenon based on the

- results of LAMIS-2018. *PLoS One*, *18*(10), e0287683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287683>
- Liu, X., Klugah-Brown, B., Zhang, R., Chen, H., Zhang, J., & Becker, B. (2022). Pathological fear, anxiety and negative affect exhibit distinct neurostructural signatures: evidence from psychiatric neuroimaging meta-analysis. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 405. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02157-9>
- Luigjes, J., Segrave, R., de Joode, N., Figeo, M., & Denys, D. (2019). Efficacy of Invasive and Non-Invasive Brain Modulation Interventions for Addiction. *Neuropsychology Review*, *29*(1), 116-138. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9393-5>
- Mahoney, J. J., 3rd, Hanlon, C. A., Marshalek, P. J., Rezaei, A. R., & Krinke, L. (2020). Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, *418*, 117149. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117149>
- Månsson, K. N., Salami, A., Frick, A., Carlbring, P., Andersson, G., Furmark, T., & Boraxbekk, C.-J. (2016). Neuroplasticity in response to cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Translational Psychiatry*, *6*(2), e727. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.218>
- Martin-Rodriguez, J. F., Ruiz-Veguilla, M., Alvarez de Toledo, P., Aizpurua-Olaizola, O., Zarandona, I., Canal-Rivero, M., Rodriguez-Baena, A., & Mir, P. (2021). Impaired motor cortical plasticity associated with cannabis use disorder in young adults. *Addiction Biology*, *26*(3), e12912. <https://doi.org/10.1111/adb.12912>
- Martínez Martínez, K. I., Ojeda Aguilar, Y. L., Hernández Villafuerte, J., & Contreras-Peréz, M. E. (2023). Depression and Suicidal Behavior Comorbidity in Patients Admitted to Substance-Use Residential Treatment in Aguascalientes, Mexico. *Journal of Evidence-Based Social Work*, *20*(4), 508-519. <https://doi.org/10.1080/26408066.2023.2172368>
- Menculini, G., Steardo, L., Jr, Verdolini, N., Cirimbilli, F., Moretti, P., & Tortorella, A. (2022). Substance use disorders in bipolar disorders: Clinical correlates and treatment response to mood stabilizers. *Journal of Affective Disorders*, *300*, 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.001>
- Mohammadi, A. H., Seyedmoalemi, S., Moghanlou, M., Akhlagh, S. A., Talei Zavareh, S. A., Hamblin, M. R., Jafari, A., & Mirzaei, H. (2022). MicroRNAs and Synaptic Plasticity: From Their Molecular Roles to Response to Therapy. *Molecular Neurobiology*, *59*(8), 5084-5102. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02907-2>
- Mu, L., Liu, X., Yu, H., Hu, M., Friedman, V., Kelly, T. J., Zhao, L., & Liu, Q. S. (2021). Ibudilast attenuates cocaine self-administration and prime- and cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Neuropharmacology*, *201*, 108830. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108830>
- Nelson, L. F., Weitzman, E. R., & Levy, S. (2022). Prevention of Substance Use Disorders. *Medical Clinics of North America*, *106*(1), 153-168. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.005>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Penna, L. G., Pinheiro, J. P., Ramalho, S. H. R., & Ribeiro, C. F. (2021). Effects of aerobic physical exercise on neuroplasticity after stroke: systematic review. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, *79*(9), 832-843. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0551>
- Peters, K. Z., Cheer, J. F., & Tonini, R. (2021). Modulating the Neuromodulators: Dopamine, Serotonin, and the Endocannabinoid System. *Trends in Neurosciences*, *44*(6), 464-477. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.02.001>
- Price, R. B., & Duman, R. (2020). Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Molecular Psychiatry*, *25*(3), 530-543. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0615-x>
- Qi, S., Tan, S. M., Wang, R., Higginbotham, J. A., Ritchie, J. L., Ibarra, C. K., Arguello, A. A., Christian, R. J., & Fuchs, R. A. (2022). Optogenetic inhibition of the dorsal hippocampus CA3 region during early-stage cocaine-memory reconsolidation disrupts subsequent context-induced cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*, *47*(8), 1473-1483. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01342-0>
- Rehman, N. U., Esmailpour, K., Joushi, S., Abbas, M., Al-Rashida, M., Rauf, K., Masoumi-Ardakani, Y. (2020). Effect of 4-Fluoro-N-(4-sulfamoylbenzyl) Benzene sulfonamide on cognitive deficits and hippocampal plasticity during nicotine withdrawal in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *131*, 110783. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110783>
- Rich, M. T., Huang, Y. H., & Torregrossa, M. M. (2021). Using Optogenetics to Reverse Neuroplasticity and Inhibit Cocaine Seeking in Rats. *Journal of Visualized Experiments*, (176), 10.3791/63185. <https://doi.org/10.3791/63185>
- Romero-Mendoza, M., Peláez-Ballestas, I., Almanza-Avenidaño, A. M., & Figueroa, E. (2022). Structural violence and the need for compassionate use of methadone in Mexico. *BMC Public Health*, *22*(1), 606. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12955-x>
- Sampedro-Piquero, P., Ladrón de Guevara-Miranda, D., Pavón, F. J., Serrano, A., Suárez, J., Rodríguez de Fonseca, F., Santín, L. J., & Castilla-Ortega, E. (2019). Neuroplastic and cognitive impairment in substance use disorders: a therapeutic potential of cognitive stimulation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *106*, 23-48. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.11.015>
- Simmler, L. D., Li, Y., Hadjas, L. C., Hiver, A., van Zessen, R., & Lüscher, C. (2022). Dual action of ketamine confines addiction liability. *Nature*, *608*(7922), 368-373. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04993-7>
- Solinas, M., Belujon, P., Fernagut, P. O., Jaber, M., & Thiriet, N. (2019). Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research. *Journal of Neural Transmission*, *126*(4), 481-516. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1957-2>
- Squeglia, L. M., Fadus, M. C., McClure, E. A., Tomko, R. L., & Gray, K. M. (2019). Pharmacological Treatment of Youth Substance Use Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *29*(7), 559-572. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0009>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA]. (2019). *Key substance uses and mental health indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH Series H-54, HHS Publication No. PEP19-5068), Center for Behavioral Health Statistics and Quality Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Retrieved from <https://www.samhsa.gov/data/sites/>

- default/files/cbhsq-reports/NSDUHNationalFindingsReport2018/NSDUHNationalFindingsReport2018.htm
- Sunder, K. R., & Bohnen, J. L. (2017). The progression of neurofeedback: An evolving paradigm in addiction treatment and relapse prevention. *MOJ Addiction Medicine & Therapy*, 3(3), 75-78. <https://doi.org/10.15406/mojamt.2017.03.00037>
- Tartt, A. N., Mariani, M. B., Hen, R., Mann, J. J., & Boldrini, M. (2022). Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Molecular Psychiatry*, 27(6), 2689-2699. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01520-y>
- Teague, C. D., & Nestler, E. J. (2022). Key transcription factors mediating cocaine-induced plasticity in the nucleus accumbens. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 687-709. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01163-5>
- Terán Prieto A. (2020). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y uso de sustancias. Evidencias científicas (Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Scientific evidence). *Medicina*, 80(Suppl 2), 76-79 ISSN 1669-9106.
- Tsai, S.-T., Liew, H.-K., Li, H.-M., Lin, S.-Z., & Chen, S.-Y. (2019). Harnessing Neurogenesis and Neuroplasticity with Stem Cell Treatment for Addictive Disorders. *Cell Transplantation*, 28(9-10), 1127-1131. <https://doi.org/10.1177/0963689719859299>
- Uhl, G. R., Koob, G. F., & Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1451(1), 5-28. <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>
- Vargas-Perez, H., Grieder, T. E., & van der Kooy, D. (2023). Neural Plasticity in the Ventral Tegmental Area, Aversive Motivation during Drug Withdrawal and Hallucinogenic Therapy. *Journal of Psychoactive Drugs*, 55(1), 62-72. <https://doi.org/10.1080/02791072.2022.2033889>
- Volkow, N. D. (2020). Personalizing the Treatment of Substance Use Disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 177(2), 113-116. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115-2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Wang, Q., Qin, F., Wang, Y., Wang, Z., Lin, W., Li, Z., Liu, Q., Mu, X., Wang, H., Lu, S., Jiang, Y., Lu, S., Wang, Q., & Lu, Z. (2023). Normalization of the H3K9me2/H3K14ac-ΔFosB pathway in the nucleus accumbens underlying the reversal of morphine-induced behavioral and synaptic plasticity by Compound 511. *Phytomedicine*, 108, 154467. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154467>
- Xing, Y., & Bai, Y. (2020). A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. *Molecular Neurobiology*, 57(10), 4218-4231. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02021-1>
- Zamboni, L., Centoni, F., Fusina, F., Mantovani, E., Rubino, F., Lugoboni, F., & Federico, A. (2021). The Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy Techniques for the Treatment of Substance Use Disorders: A Narrative Review of Evidence. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 209(11), 835-845. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001381>
- Zinsmaier, A. K., Dong, Y., & Huang, Y. H. (2022). Cocaine-induced projection-specific and cell type-specific adaptations in the nucleus accumbens. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 669-686. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01112-2>

GLOSARIO

1. **Circuito de la recompensa:** Red neuronal compleja que desempeña un papel central en el aprendizaje basado en incentivos, las respuestas apropiadas a los estímulos y la toma de decisiones. Este circuito está mediado principalmente por dopamina.
2. **Circuito mesocorticolímbico:** Circuito de neuronas dopaminérgicas que conecta el mesencéfalo con el sistema límbico, incluyendo áreas como el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal. Participa en los procesos de recompensa, la regulación de emociones y motivación.
3. **Depresión sináptica:** Disminución persistente de la eficacia sináptica que se produce de forma dependiente de la actividad. Puede producir la pérdida de las sinapsis o su preservación como sinapsis silenciosas.
4. **Edición neuroepigenética:** Modificación de sitios específicos del epigenoma (histonas, citosinas metiladas, o secuencias de ARN), mediante moléculas dirigidas a esos lugares en células del sistema nervioso.
5. **Enfermedad Vascular Cerebral (EVC):** Alteración en las neuronas que provoca disminución del flujo sanguíneo en el cerebro, acompañada de alteraciones cerebrales momentáneas o permanentes.
6. **Espinogénesis:** Es el proceso mediante el cual se forman nuevas espinas dendríticas en las neuronas. Estas espinas son fundamentales para la plasticidad sináptica y el aprendizaje.
7. **Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr):** Técnica no invasiva que utiliza campos electromagnéticos inducidos por una bobina para inducir una corriente capaz de alterar la actividad cerebral. La aplicación del campo electromagnético es mediante pulsos distribuidos en trenes de estimulación de forma repetitiva.
8. **Estimulación Theta Burst:** Técnica de neuroestimulación que utiliza patrones de ráfagas de pulsos en frecuencia theta para modular la actividad neuronal.
9. **Estimulación Transcraneal con Corriente Continua (tDCS):** Método no invasivo que utiliza corriente eléctrica continua de bajo voltaje, mediante electrodos en el cuero cabelludo para modular la actividad neuronal en regiones específicas del cerebro.
10. **Neurofeedback:** Método no invasivo que consiste en la estimulación y regulación de la actividad cerebral mediante la estimulación sensorial.
11. **Neurogénesis:** Proceso de formación de nuevas neuronas en el cerebro en desarrollo y adulto. De forma canónica se da en tres nichos principales, el giro dentado del hipocampo, los ventrículos y los bulbos olfatorios.
12. **Neuromodulación:** Fenómeno mediante el cual la actividad neuronal y neurotransmisión es modulada mediante la influencia de sustancias o técnicas de neuroestimulación.
13. **Optogenética:** Técnica que combina métodos genéticos y ópticos para controlar eventos específicos en células vivas utilizando luz.
14. **Potenciación a corto plazo (STP):** Proceso sináptico en el que la eficacia de la transmisión entre neuronas se incrementa temporalmente después de una estimulación breve, su efecto es transitorio.
15. **Potenciación a largo plazo (LTP):** Proceso sináptico en el que la eficacia de la transmisión entre neuronas se incrementa de manera sostenida después de una estimulación repetida.
16. **Potenciales motores evocados:** Respuestas eléctricas registradas en los músculos o nervios periféricos en respuesta a estímulos sensoriales o eléctricos. Se utilizan para evaluar la función motora y la integridad del sistema nervioso.
17. **Plasticidad sináptica dependiente de la sincronización de picos:** Fenómeno neuroplástico en el cual ocurre una sincronización en el disparo de poblaciones neuronales de un circuito específico.
18. **Ultrasonido focalizado transcraneal:** Técnica no invasiva que utiliza ultrasonido para modular la actividad cerebral en regiones específicas. Se investiga su uso en trastornos neuropsiquiátricos.

ABREVIATURAS

- | | |
|--|--|
| 1. 5-HT: 5-hidroxitriptamina. | 11. GABA: Ácido γ -aminobutírico. |
| 2. AMPA: Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico. | 12. GABAAR $\alpha 1$, $\alpha 4$, δ y $\gamma 2$: Subunidades α , δ y γ del receptor a GABA. |
| 3. ATV: Área Tegmental Ventral. | 13. LTP: Potenciación a largo plazo (por sus siglas en inglés). |
| 4. BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (por sus siglas en inglés). | 14. NAcc: Núcleo accumbens. |
| 5. CA1: Cuerno de Amón 1. | 15. NMDA: N-metil-D-aspartato. |
| 6. CPF: Corteza prefrontal | 16. NMDAR GluN2A y GluN2B: Subunidades de receptores glutamatérgicos. |
| 7. CR: Circuito de recompensa. | 17. PSD-95: Proteína de Densidad Postsináptica 95. |
| 8. EECD: Estimulación eléctrica de corriente continua. | 18. SUD: Síndrome de sustancias de abuso (por sus siglas en inglés). |
| 9. EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva. | 19. TCSA: Trastorno por Consumo de Sustancias de Abuso. |
| 10. EVC: Enfermedad Vascolar Cerebral. | |
-