

DETERMINANTES EN LA EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA EN EL TRASTORNO POR CONSUMO DE TABACO: UN ESTUDIO PREREGISTRADO

AUTORES:

Michael R. Apostol^{a,b}, Timothy Jordan^{b,c}, Gino Haase^{b,d}, Lucina Q. Uddin^{b,e},
Andrew F. Leuchter^{b,f}, Nicole Petersen^b

- a. Programa Interdepartamental de Doctorado en Neurociencia, UCLA, Los Ángeles, CA, EE. UU.
- b. Departamento de Psiquiatría y Ciencias Bioconductuales, Escuela de Medicina David Geffen, UCLA, Los Ángeles, California, EE. UU.
- c. Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Emory, Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, EE. UU.
- d. Departamento de Neurociencias Clínicas, Universidad de Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido
- e. Departamento de Psicología, UCLA, Los Ángeles, California, EE. UU.
- f. Servicio Clínico y de Investigación de EMT, División de Neuromodulación, Instituto Semel de Neurociencia y Comportamiento Humano, UCLA, Los Ángeles, CA, EE. UU.

doi.org/10.55634/5.2.9

RESUMEN

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es un tratamiento prometedor para el trastorno por consumo de tabaco (TCT). Si bien a nivel grupal la estimulación activa supera al placebo, a nivel individual existe variabilidad en la respuesta clínica. Los factores conductuales y neurobiológicos que diferencian a quienes responden a la EMTr de quienes no lo hacen aún no están claros. Para explorar los factores individuales que influyen en las respuestas agudas a la EMTr, N = 60 participantes humanos recibieron una sesión de EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) y en una región de control (corteza visual; V5) en orden aleatorio. Completaron evaluaciones conductuales y neuroimágenes antes y después de las sesiones de EMTr. Las hipótesis que involucraban predictores conductuales y de neuroimagen de la respuesta se registraron previamente a la finalización de la recopilación de datos. La rTMS aplicada al DLPFC produjo reducciones significativas en el deseo de fumar autoinformado en comparación con la rTMS aplicada a una región cerebral de control ($p = 0,0006$) y los participantes se clasificaron como $n = 38$ respondedores y $n = 22$ no respondedores. Los respondedores consumieron significativamente más cigarrillos al día ($M = 11,441$) en comparación con los no respondedores ($M = 7,952$), informaron niveles más altos de antojo de cigarrillos ($d = 1,059$) y abstinencia de nicotina más severa

($d = 0,803$) antes de la rTMS. Los análisis de neuroimagen basados en hipótesis preregistradas indicaron que la conectividad funcional de todo el cerebro DLPFC-frontoparietal e ínsula no difirió significativamente entre respondedores y no respondedores. Sin embargo, los análisis exploratorios revelaron que los respondedores tenían conectividad funcional pre-rTMS reducida entre la ínsula y el núcleo accumbens, el precúneo y el polo occipital. Estos hallazgos sugieren que la respuesta a la rTMS para TUD está asociada con un mayor consumo basal de cigarrillos, antojo y abstinencia, además de patrones de conectividad funcional distintos relacionados con la saliencia, la recompensa y los procesos autorreferenciales, proporcionando marcadores conductuales y neuronales candidatos para intervenciones de rTMS personalizadas para TUD.

PALABRAS CLAVE : estimulación magnética transcraneal, trastorno por consumo de tabaco

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es la principal causa de enfermedades y muertes prevenibles en el mundo (Benowitz y Liakoni, 2022; Vellappally et al., 2007; OMS, 2019). Dos de cada tres fumadores desean dejar de fumar, y la mayoría lo ha intentado, pero las tasas de abandono del tabaquismo son

de aproximadamente el 7% sin intervenciones médicas o psicosociales (Babb et al., 2017). Las intervenciones existentes incluyen cigarrillos electrónicos, vareniclina, bupropión, terapias de reemplazo de nicotina, psicoterapias e intervenciones comunitarias (Singh et al., 2026). Entre estas intervenciones, la vareniclina, un agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, ha demostrado la mayor eficacia con tasas de abstinencia reportadas del 18 al 30% (Jiménez-Ruiz et al., 2009; CJ Jordan y Xi, 2018). A pesar de esto, la vareniclina y otras intervenciones existentes para dejar de fumar muestran tasas de éxito variables y limitadas, incluido el hecho de que muchos fumadores no participan en las intervenciones existentes, lo que sugiere la necesidad de nuevas terapias para ayudar a las personas a dejar de fumar (Bryant et al., 2011; Caponnetto et al., 2012; Ebbert et al., 2010; Gómez-Coronado et al., 2018; Hartmann-Boyce et al., 2018; Koegelenberg et al., 2014; Vogeler et al., 2016).

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es una intervención prometedora para dejar de fumar. La EMTr es un tipo de estimulación cerebral no invasiva que utiliza un campo magnético variable en el tiempo para inducir corrientes eléctricas en el cerebro. En principio, esto puede utilizarse para modular la actividad dentro de las regiones implicadas en el tabaquismo o la conectividad funcional entre ellas. Un protocolo de EMTr que utiliza una bobina patentada de EMTr profunda obtuvo la aprobación de la FDA en 2021, tras un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado que demostró que el 19,4 % de los pacientes se mantuvieron abstinentes en la semana 18 del ensayo en el análisis por intención de tratar (Zangen et al., 2021). Aunque prometedora, la tasa de abandono del tabaquismo reportada en este ensayo es comparable o inferior a la producida por la vareniclina (CJ Jordan y Xi, 2018) y significativamente menor que las tasas de respuesta tras la rTMS para otras indicaciones, como la depresión resistente al tratamiento (p. ej., 40-60%; Apostol et al., 2026 y hasta > 80%; Cole et al., 2020, 2022). Además, un estudio de replicación no encontró diferencias entre los grupos activo y simulado (Bellini et al., 2024), lo que implica que las diferencias individuales pueden ser un determinante importante de la efectividad del protocolo rTMS.

Aunque el único protocolo aprobado por la FDA se basa en una forma de bobina única y patentada, la bobina en

forma de ocho, más comúnmente utilizada, también ha demostrado ser muy prometedora. De hecho, trabajos anteriores han indicado que la rTMS que utiliza bobinas convencionales en forma de ocho puede reducir la gravedad del deseo de fumar (Abdelrahman et al., 2021; Amiaz et al., 2009; Apostol et al., 2023; Chang et al., 2018; Flores-Leal et al., 2015; Johann et al., 2003; T. Jordan et al., 2024; X. Li et al., 2013, 2020; Pripfl et al., 2014; Rakesh et al., 2024; Shevorykin et al., 2022; Upton et al., 2023), pesadez al fumar (Abdelrahman et al., 2021; Amiaz et al., 2009; Eichhammer et al., 2003; X. Li et al., 2020; Prikryl et al., 2014; Upton et al., 2023), y abstinencia (Petersen et al., 2025). Además, la rTMS activa con bobinas en forma de ocho ha dado lugar a tasas de abandono del tabaquismo más elevadas en comparación con la rTMS simulada (X. Li et al., 2020; Sheffer et al., 2018).

A pesar de estos efectos clínicos documentados, actualmente se desconocen los factores que predicen la respuesta a la rTMS para dejar de fumar. En otras palabras, puede haber factores neurobiológicos, psicológicos, sociodemográficos o conductuales que predigan quién experimenta una reducción de la abstinencia de nicotina o del deseo de fumar tras la rTMS. Dado que la rTMS es un tratamiento que requiere mucho tiempo, identificar de forma prospectiva a los pacientes con mayor probabilidad de responder (o no), en lugar de basarse en el método de ensayo y error, podría acelerar el proceso para dejar de fumar y reducir la carga de trabajo de los profesionales sanitarios. Por lo tanto, es urgente explorar sistemáticamente los factores asociados a la respuesta a la rTMS, lo que contribuirá a mejorar los resultados del abandono del tabaquismo al facilitar la estratificación y personalización del tratamiento.

La literatura anterior ha identificado varios factores conductuales y neurobiológicos que pueden estar asociados con la respuesta a la rTMS en poblaciones con trastornos por consumo de sustancias. Los estudios sobre el tratamiento con rTMS para el trastorno por consumo de estimulantes sugieren que la rTMS puede ser más eficaz en individuos con niveles más bajos de depresión y ansiedad (Chen et al., 2020; Pettorruso et al., 2019). Los estudios centrados en el trastorno por consumo de tabaco en sí sugieren respuestas más fuertes en aquellos que fuman más cigarrillos (X. Li et al., 2013) y tienen mayores niveles de dependencia de la nicotina (Addicott et al., 2015).

Además, puede haber una variabilidad dependiente de la edad en la eficacia de la rTMS (Abdelrahman et al., 2021; Beuzon et al., 2017; Fregni et al., 2006; Kozel et al., 2000; Pallanti et al., 2012).

La neurobiología del deseo de fumar, el abandono del hábito y la recaída se ha definido con bastante precisión, lo que permite formular hipótesis a priori sobre predictores basados en neuroimagen de la respuesta a la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en el contexto del abandono del tabaquismo. La ínsula, implicada en procesos sensoriomotores, sociales, emocionales, de atención y de relevancia (Uddin et al., 2017), es una región cerebral crucial en el consumo de tabaco. Un trabajo pionero indicó que el daño a la ínsula causado por un accidente cerebrovascular en humanos provocó un abandono del hábito de fumar inmediato y duradero; un paciente incluso informó que su cuerpo "olvidó las ganas de fumar" (Naqvi et al., 2007). Trabajos posteriores han implicado aún más a la ínsula en los síntomas de abstinencia de nicotina (Abdolahi et al., 2015; Carroll et al., 2015; Fedota et al., 2018; Ghahremani et al., 2021), los antojos de cigarrillos (Bi et al., 2017; Moran-Santa Maria et al., 2015; MT Sutherland et al., 2013), consumo de cigarrillos (Y. Li et al., 2017; Morales et al., 2014; Stoeckel et al., 2016; Zanchi et al., 2015; Zhou et al., 2017), señal de reactividad del tabaco (Janes et al., 2015) y resultados para dejar de fumar (Gaznick et al., 2014; Jordan et al., 2024; Joutsa et al., 2022; Suter-Soler et al., 2012). Cabe destacar que una mayor conectividad funcional de la ínsula y una mayor reactividad inducida por señales relacionadas con el tabaco se asocian con el éxito en dejar de fumar (Addicott et al., 2015; Gilman et al., 2018; Janes et al., 2010; Wilcox et al., 2017). Más allá de la ínsula, la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) desempeña un papel clave en las funciones ejecutivas y el control inhibitorio descendente (Jung et al., 2022) y está implicada en el tabaquismo (Franklin et al., 2021). Un hallazgo clave de la literatura previa es que las reducciones en el deseo de consumir drogas después de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) están asociadas con la conectividad funcional entre la DLPFC y regiones implicadas en la valoración de la recompensa, como la corteza prefrontal orbitofrontal media (OMPFC; X. Li et al., 2017), y regiones implicadas en los procesos atencionales, como el lóbulo parietal inferior (IPL; Su et al., 2020).

Para explorar los factores asociados con la respuesta a la

rTMS, realizamos un experimento cruzado, aleatorizado, simple ciego, intrasujeto, de control activo y con rTMS. Basándonos en nuestros resultados previos en un subconjunto de los mismos participantes de la investigación (Apostol et al., 2023), planteamos la hipótesis de que la rTMS en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) conduciría a reducciones significativas en el deseo de fumar, mientras que la rTMS en una región de control (corteza visual izquierda; V5) no lo haría. A continuación, planteamos la hipótesis de que los respondedores y no respondedores a la rTMS diferirían en términos de síntomas de depresión, síntomas de ansiedad, dependencia de la nicotina, número de cigarrillos fumados por día y edad. Finalmente, planteamos la hipótesis de que los respondedores y no respondedores diferirían en función de la conectividad funcional desde la región estimulada (DLPFC izquierda) hasta la corteza prefrontal medial occipital izquierda (OMPFC) y la corteza parietal inferior izquierda (IPL), y mostrarían una mayor conectividad funcional desde la ínsula a otras regiones cerebrales. Estas hipótesis se registraron previamente a la finalización de la recopilación de datos.

MÉTODOS

Participantes

Los participantes (N = 61) eran adultos con trastorno por consumo de tabaco (edad promedio: 33,33 $\pm$ 6,66 años; n = 31 hombres y n = 29 mujeres) que informaron haber fumado al menos cinco cigarrillos al día durante 1 año, tenían mediciones positivas de cotinina en orina, hablaban inglés con fluidez, eran diestros y no estaban recibiendo tratamiento para dejar de fumar. Se excluyó a los participantes que cumplieran los criterios para otros trastornos por consumo de sustancias en los últimos seis meses, u otros trastornos psiquiátricos evaluados con la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI (MINI; Lecrubier et al., 1997), que evalúa episodio/trastorno depresivo mayor, conducta suicida/intención suicida, episodio maniaco/hipomaniaco, trastorno bipolar I/II, otros trastornos bipolares y relacionados especificados, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno por consumo de alcohol, trastorno por consumo de sustancias distintas del alcohol, esquizofrenia, cualquier otro trastorno psicótico, trastorno depresivo mayor con características psicóticas,

trastorno bipolar I con características psicóticas, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de personalidad antisocial. También se excluyó a los participantes con enfermedades médicas graves (p. ej., neurológicas, cardiovasculares, hepáticas, renales, autoinmunes, cáncer), resultados positivos en pruebas de detección de drogas distintas de la nicotina y el cannabis, embarazo/lactancia y contraindicaciones para resonancia magnética (RM) o estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). Un participante fue excluido por falta de datos, lo que resultó en una muestra final de $N = 60$ incluida en los análisis.

MATERIALES Y SUMINISTROS

Los participantes completaron cuestionarios para evaluar la dependencia y la abstinencia de nicotina, el consumo de sustancias, los síntomas del estado de ánimo, los datos demográficos, el historial médico, el historial psiquiátrico, la educación y la somnolencia. Las evaluaciones de antojo, abstinencia y estado de ánimo se completaron en una sesión de evaluación inicial presencial, y antes y después de las sesiones de tratamiento con rTMS. La Escala de Abstinencia de Shiffman-Jarvik (SJWS) midió la abstinencia de nicotina e incluyó subescalas que midieron el antojo, la abstinencia psicológica, la abstinencia física, la estimulación/sedación y el apetito (Shiffman y Jarvik, 1976). La escala Urge to Smoke (UTS) midió los sentimientos de antojo de cigarrillos (Jarvik et al., 2000). El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) forma Y-1 se recogió como medida de la ansiedad estado (Spielberger et al., 1983). La Prueba de Fagerström para la Nicotina.

La dependencia (FTND) fue una medida del consumo y la dependencia del tabaco (Heatherton et al., 1991). Se recopilaron medidas de síntomas de depresión, que incluyeron el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ; Kroenke et al., 2001) administrado por el investigador y el Inventario de Depresión de Beck (BDI; Beck et al., 1987). La Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS) midió las emociones positivas y negativas (Watson et al., 1988). La Escala de Somnolencia de Stanford midió el nivel de activación y somnolencia (Maclean et al., 1992).

Los participantes completaron un cuestionario sobre el consumo de sustancias que evaluaba si habían consumido previamente cannabis, cocaína, anfetaminas,

metanfetamina, alucinógenos, inhalantes, antidepresivos, sedantes, heroína, metadona, opiáceos/opioides o barbitúricos. En caso de consumo previo de alguna sustancia, se les preguntó cuánto la habían consumido, con qué frecuencia y si aún la consumían. Los participantes completaron un cuestionario específico sobre la nicotina que evaluaba el consumo de nicotina en la familia, el deseo de dejar de fumar, el inicio del consumo de tabaco, el consumo actual y los síntomas de abstinencia. Además, se completó un historial neurológico que evaluaba antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, visitas al hospital o medicamentos para problemas emocionales, enfermedades neurológicas o tratamientos previos para la drogadicción. Finalmente, se recopilaron datos demográficos, incluyendo sexo biológico, identidad de género, raza, etnia y nivel educativo. Todos los cuestionarios fueron administrados por un miembro del equipo de investigación en una entrevista clínica estructurada o completados por los participantes mediante una tableta (Apple, Cupertino, CA, EE. UU.).

Se midieron los niveles de monóxido de carbono (CO) y carboxihemoglobina (COHb) exhalados mediante un monitor de CO Micro+ Smokerlyzer (Bedfont Scientific, Harrietsham, Inglaterra).

Se utilizó un alcoholímetro Alco-Sensor FST para medir el consumo reciente de alcohol (Intoximeters, St. Louis, MO, EE. UU.). Se recolectaron muestras de orina y se analizaron para detectar embarazo (Consult Diagnostics, McKesson Corporation, Irvine, TX, EE. UU.), otras sustancias mediante inmunoensayo de flujo lateral binario de ocho paneles (Alere Toxicology Services, Waltham, MA, EE. UU.) y cotinina (Accutest, Jant Pharmacal Corporation, Encino, CA, EE. UU.). En caso de un resultado positivo en la prueba de drogas en orina para cannabis, se tomaron medidas adicionales para verificar que los participantes no estuvieran intoxicados de forma aguda (por ejemplo, pruebas de saliva Drager DrugTest 5000; Drager-werk, Lübeck, Alemania).

PROCEDIMIENTO

Este estudio consistió en un experimento cruzado, aleatorizado, controlado con un solo ciego y con un solo sujeto. El reclutamiento de participantes se realizó mediante anuncios publicados en Craigslist, Reddit,

Twitter, Facebook e Instagram, así como folletos distribuidos en negocios locales que vendían cigarrillos en Los Ángeles entre abril de 2019 y julio de 2024. Inicialmente, se realizó una entrevista telefónica estructurada para informar a los participantes sobre los procedimientos del estudio y evaluar su elegibilidad. Posteriormente, los participantes elegibles acudieron a una cita de evaluación presencial que incluyó la obtención del consentimiento informado, la realización de entrevistas clínicas estructuradas, cuestionarios de autoinforme, mediciones del consumo reciente de drogas y alcohol, mediciones del consumo de tabaco y resonancias magnéticas.

Los participantes que cumplían los requisitos para continuar en el estudio tras la evaluación presencial completaron dos sesiones de rTMS separadas por un mínimo de 24 horas para garantizar un periodo de lavado adecuado (sin límite superior). Se les permitió fumar libremente entre las citas, pero se les pidió que se abstuvieran de cigarrillos y otras formas de tabaco durante al menos 12 horas antes de cada sesión de rTMS. La abstinencia se verificó bioquímicamente mediante un analizador de tabaquismo y se registró la hora del último cigarrillo. Si los participantes no podían mantenerse abstinentes durante 12 horas antes de cada sesión de rTMS, las visitas se reprogramaban. En cada cita, los participantes completaron mediciones de CO y COHb exhalados, análisis de orina para detectar drogas o embarazo, control de signos vitales, cuestionarios (SJWS, UTS, STAI, PANAS), resonancias magnéticas y rTMS en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) o V5. Los cuestionarios y las resonancias magnéticas se realizaron antes y después de cada sesión de rTMS. El orden de estimulación se aleatorizó y contrabalanceó mediante un generador de números aleatorios. Los participantes completaron una sesión de rTMS de 15 minutos, tal como se describe en la sección de procedimientos de TMS que aparece a continuación. Cada sesión duró entre 3 y 4 horas. Los participantes recibieron una compensación económica por su participación en el estudio y el transporte se organizó individualmente para cada caso. La recopilación de datos se realizó en el Instituto Semel de Neurociencia y Comportamiento Humano de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA).

Declaración de ética

Antes de la recopilación de datos, se obtuvo la aprobación

del Comité de Ética de la Investigación de la UCLA (18-000509-CR-00005). Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (Association et al., 2013). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito antes de la recopilación de datos.

Adquisición de datos de resonancia magnética

Las resonancias magnéticas se realizaron en el Centro Staglin de Neurociencia Cognitiva de la UCLA o en el Centro de Mapeo Cerebral Ahamason-Lovelace. Ambos centros de escaneo cuentan con un escáner de resonancia magnética Siemens Prisma Fit de 3 Tesla equipado con una bobina de cabeza de 32 canales. En la cita de evaluación inicial presencial, se adquirió una exploración estructural ponderada en T1 [tiempo de eco (TE) = 2,24 ms; tiempo de repetición (TR) = 2400 ms; resolución de vóxel = $0,8 \times 0,8 \times 0,8$ mm, ángulo de inclinación = 8°] y una imagen funcional en estado de reposo multibanda ponderada en T2* de 8 minutos [TE = 37 ms; TR = 800 ms; campo de visión = 208 mm; grosor de corte = 2 mm; número de cortes = 72; resolución de vóxel = $2 \times 2 \times 2$ mm; factor de aceleración = 8, ángulo de giro = 52°]. También se realizó un escaneo funcional antes y después de cada sesión de rTMS. Los datos de imágenes se utilizaron para la localización del objetivo de TMS (véase Localización del objetivo de TMS en Métodos) y en los análisis primarios (véase Plan de análisis estadístico en Métodos). Se realizaron resonancias magnéticas en la evaluación inicial presencial, e inmediatamente antes y después de cada sesión de rTMS.

Preprocesamiento de datos de resonancia magnética

Los datos de resonancia magnética se preprocesaron utilizando la biblioteca de software fMRIB (FSL) v.6.0.4 (Jenkinson et al., 2012). La herramienta de extracción cerebral de FSL (Jenkinson et al., 2005) se utilizó para eliminar el cráneo de las imágenes estructurales ponderadas en T1, y la herramienta MCFLIRT de FSL se utilizó para la corrección de movimiento de las imágenes funcionales ponderadas en T2* (Jenkinson et al., 2002). Se realizó la corrección de la distorsión B0 y la corrección de la sincronización de cortes (Jenkinson et al., 2003). El corregistro de la imagen funcional de cada participante con su imagen estructural se realizó utilizando el registro lineal de FSL (Andersson et al., 2007). Posteriormente, se utilizó la herramienta FNIRT de FSL para registrar y normalizar las imágenes funcionales y estructurales sin cráneo al espacio estándar, las cuales luego se suavizaron

utilizando un núcleo de suavizado de 5 mm de ancho completo a media altura (Jenkinson et al., 2012). Se utilizó la herramienta de análisis de componentes independientes (ICA) MELODIC de FSL para descomponer las imágenes funcionales en 20 componentes independientes. Se utilizó ICA-FIX para la eliminación de ruido de las exploraciones de fMRI en estado de reposo (Smith et al., 2004).

Localización del objetivo, parámetros y procedimientos de la EMT

Se generaron objetivos de estimulación personalizados para la DLPFC y V5 para cada participante. El objetivo de la DLPFC dentro de la región de interés (ROI) izquierda de la DLPFC (<https://neurosynth.org/analyses/terms/dlpfc/>; consultado el 26 de marzo de 2019) fue el vóxel con la máxima conectividad funcional a la red de control ejecutivo definida por MELODIC ICA. Como alternativa a la estimulación simulada, se aplicó estimulación activa a la V5 izquierda. El objetivo de estimulación de la V5 fue el vóxel dentro de la V5 izquierda (<https://neurosynth.org/analyses/terms/v5/>; consultado el 25 de marzo de 2019) con la máxima conectividad funcional a la red visual primaria. Los detalles del método de selección de objetivos personalizados se proporcionan en Petersen et al. (2025). Véase la **Figura 1** para una visualización de los objetivos de rTMS.

La rTMS se aplicó utilizando un estimulador Magstim Super Rapid2 Plus1 (Roseville, MN, EE. UU.) con sistema de neuronavegación Visor2 (ANT Neuro, Hengelo, Países Bajos) o un estimulador Magventure Magpro X100 con bobina Cool-B65 (Alpharetta, GA, EE. UU.) con sistema de neuronavegación Brainsight (Rogue Research, Montreal, Quebec, Canadá). Los parámetros de la rTMS fueron idénticos para ambos dispositivos: 10 Hz, 5 segundos encendido / 10 segundos apagado, 60 trenes, 3000 pulsos en total, aplicados al 100% del umbral motor activo (aMT). Antes del primer tratamiento, se calculó el aMT aplicando pulsos individuales a la corteza motora izquierda (mediante la identificación visual del surco central y la circunvolución precentral en la resonancia magnética de cada participante). El aMT se definió como la intensidad de estimulación que produjo potenciales evocados motores en el músculo abductor corto del pulgar derecho en al menos 5 de 10 ensayos. En cada sesión de rTMS, se pidió a los participantes que se relajaran en una silla y permanecieran lo más quietos posible. Se utilizó

neuronavegación para posicionar la bobina de rTMS sobre los objetivos individualizados de DLPFC o V5 de cada participante mediante una cámara infrarroja que localizaba la cabeza del participante en el espacio con respecto a la bobina de TMS. Los tratamientos fueron iniciados por un médico del Servicio Clínico y de Investigación de TMS de UCLA, y se monitorizó a los participantes para evaluar la tolerabilidad y los eventos adversos. Si se observaba algún signo de evento adverso, se suspendían los tratamientos y los participantes eran evaluados por los médicos. Para cada sesión de rTMS, se registraron la distancia de la bobina al cuero cabelludo, la rotación y el ángulo.

Plan de análisis estadístico

Las hipótesis y el plan de análisis de este estudio se registraron previamente a la recopilación de datos y están disponibles en el repositorio de datos de Open Science Framework (análisis de comportamiento: <https://osf.io/m58rs/> y análisis de neuroimagen: <https://osf.io/39kvr/>). También se realizaron análisis exploratorios, debidamente identificados. Las modificaciones al plan de registro previo se describen en la sección de discusión.

Efectos de la rTMS en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) frente a V5.

Primero, se construyeron modelos lineales de efectos mixtos para confirmar que la estimulación del DLPFC redujo el deseo de fumar. Cabe destacar que un subconjunto de participantes incluidos en el presente estudio también se incluyó en informes previos que demostraron reducciones en el deseo de fumar después de la estimulación del DLPFC (Apostol et al., 2023; Petersen et al., 2025). Los modelos se construyeron con el objetivo de rTMS (DLPFC/V5) y el punto temporal (antes/después de rTMS) como efectos fijos, los participantes como efectos aleatorios y las siguientes variables de resultado en modelos separados: puntuaciones generales de SJWS, subescala de deseo de SJWS, subescala psicológica de SJWS, subescala fisiológica de SJWS, subescala de estimulación/sedación de SJWS y subescala de apetito de SJWS. Se aplicó la corrección de Bonferroni a estos seis modelos (.05/6), lo que produjo un umbral de significancia ajustado de .008. Estos modelos se construyeron utilizando el paquete lmerTest en R versión 4.4.1 (RStudio Team, 2023). Según estos resultados, se definió como "respondedores" a los participantes que

experimentaron alguna reducción en las puntuaciones de la subescala de antojos de SJWS, y como "no respondedores" a aquellos que presentaron un aumento o ningún cambio en las puntuaciones de la subescala de antojos de SJWS.

Análisis de datos de comportamiento

Se construyeron modelos lineales utilizando el comando `lm` en R para comparar variables de comportamiento que se hipotetizó que diferirían significativamente entre respondedores y no respondedores. Los modelos se construyeron con las siguientes variables de resultado: PHQ, BDI, STAI, FTND, número de cigarrillos en los últimos 30 días y edad. En este estudio se recopilaban variables de comportamiento adicionales además de las variables incluidas en las hipótesis. Para estas variables, en lugar de calcular pruebas de significancia de hipótesis nula con un riesgo de inflar el error de tipo 1, se tomaron dos enfoques separados para variables continuas versus categóricas. Para las variables continuas, se calcularon intervalos de confianza del 95% utilizando los paquetes `rstatix` (Kassambara, 2020) y `gtsummary` (Sjoberg et al., 2021) en R, luego se calcularon tamaños del efecto (d de Cohen) utilizando el comando `cohens_d`. Para las variables categóricas, se calcularon la prueba exacta de Fisher, las pruebas de chi cuadrado y los tamaños del efecto (V de Cramer) utilizando los comandos `fisher.test`, `chisq.test` y `cramer_v` en R, respectivamente.

Análisis de datos de neuroimagen

Tres participantes fueron excluidos de los análisis de neuroimagen debido a escaneos de fMRI incompletos. Se realizaron análisis de región de interés (ROI)-ROI preregistrados para comparar la conectividad funcional entre la región estimulada (DLPFC) y las regiones cerebrales que hipotetizaban estar asociadas con reducciones en el deseo de drogas después de rTMS (OMPFC e IPL). La máscara de DLPFC se generó a partir de Neurosynth (<https://neurosynth.org/analyses/terms/dlpfc/>), umbralizada a $z = 5$, lateralizada al hemisferio izquierdo y binarizada usando `fslmaths`. La máscara de OMPFC se creó usando `fslmaths` y fue una esfera de 5 mm centrada en MNI (-39, 45, -9) en línea con (X. Li et al., 2017) y fue binarizada. La máscara IPL se creó usando `fslmaths` y consistió en una esfera de 5 mm centrada en MNI (-52, -58, 46) en línea con (Su et al., 2020) que fue binarizada. Una vez creadas las máscaras, se extrajeron las series temporales medias de ROI usando `fslmeants`. Se

calcularon correlaciones entre las series temporales y luego se transformaron z , luego se realizaron pruebas t entre respondedores y no respondedores usando R. La conectividad funcional entre DLPFC-OMPFC y DLPFC-IPL se comparó entre respondedores y no respondedores en dos momentos. La conectividad funcional pre-rTMS se evaluó primero entre grupos, luego el cambio en la conectividad funcional de pre-rTMS a post-rTMS se comparó entre respondedores y no respondedores.

Luego se compararon los patrones de conectividad funcional de la ínsula con todo el cerebro antes de la rTMS entre respondedores y no respondedores. Basándose en un atlas probabilístico de la ínsula de Faillenot et al. (2017), se construyeron 14 máscaras de subregiones bilaterales de la ínsula: giro largo anterior, corteza inferior anterior, giro corto posterior, giro corto medio, giro corto anterior y giro largo posterior. Se crearon máscaras completas de la ínsula izquierda y derecha combinando estas subregiones usando `fslmaths`. Las 14 ROI de la ínsula se transformaron al espacio MNI de 2 mm, se umbralizaron al 25 % y se binarizaron.

Los escaneos funcionales preprocesados de cada sujeto se normalizaron al espacio MNI usando `applywarp`, se extrajeron las series temporales de la ínsula para cada una de las 14 máscaras de la ínsula usando `fslmeants`, luego se crearon mapas z basados en semillas usando `fsl_glm`. Los mapas z se fusionaron en un archivo 4D usando `fslmerge`, y estos archivos de mapas z fusionados se usaron en el comando `randomise` (Winkler et al., 2014). La matriz de diseño y los archivos de contraste se construyeron para probar dos contrastes: respondedor > no respondedor y no respondedor > respondedor. `Randomise` se ejecutó por separado para cada una de las 14 ROI de la ínsula con 5000 permutaciones por ejecución. Se aplicó la corrección de mejora de clúster sin umbral (TFCE) para cada análisis `randomise`.

Análisis exploratorios

Para complementar los análisis preregistrados, se realizaron análisis exploratorios adicionales. Primero, se ejecutó el pipeline de aleatorización con una semilla en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) para explorar posibles diferencias de conectividad entre respondedores y no respondedores desde la región cerebral estimulada. Luego, dada la naturaleza arbitraria de la delimitación de respondedores/no respondedores

(respondedores = cualquier reducción en el deseo; no respondedores = aumento o ningún cambio en el deseo), se ejecutó el pipeline de análisis de aleatorización con un nuevo criterio para "respondedores" y "no respondedores" de modo que los respondedores ($n = 20$) se definieron como participantes que tuvieron un cambio de al menos un punto en la subescala de deseo del SJWS (reducción máxima de la puntuación de la subescala de deseo del SJWS = 2,8; reducción mínima = 0,2) y los no respondedores tuvieron un cambio menor a un punto en la subescala de deseo del SJWS ($n = 37$). En otras palabras, los "respondedores" se definieron como $\sim 1/3$ de los participantes que experimentaron la mayor reducción en el deseo de fumar para este análisis exploratorio. Estos análisis se realizaron con las regiones semilla de la ínsula completa izquierda y derecha. Finalmente, se calculó la conectividad funcional ROI-ROI entre la ínsula completa izquierda y derecha y las siguientes regiones que son componentes clave del circuito de la adicción: núcleo accumbens (NAc; Balfour, 2004), corteza cingulada anterior (ACC; Ghahremani et al., 2021) e hipocampo (Kutlu y Gould, 2016) definidos por el atlas de Hammers (Hammers et al., 2003), además de la región estimulada (DLPFC izquierda) utilizando la ROI DLPFC de Neurosynth (<https://neurosynth.org/analyses/terms/dlpfc/>; consultado el 26 de marzo de 2019). Las diferencias de conectividad funcional entre respondedores y no respondedores se evaluaron mediante pruebas t . Si se identificaron diferencias significativas entre los respondedores y los no respondedores en cualquiera de las regiones de interés (ROI) mencionadas, se calculó la conectividad funcional de dicha ROI con las 12 subregiones de la ínsula, incluyendo el giro largo anterior del hemisferio izquierdo/derecho, la corteza inferior anterior, el giro corto posterior, el giro corto medio, el giro corto anterior y el giro largo posterior de la ínsula. Para estos análisis exploratorios de conectividad funcional entre ROI, se aplicó la corrección de Bonferroni dentro de cada hemisferio.

RESULTADOS

Efectos de la rTMS en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) frente a V5.

Se calcularon modelos lineales de efectos mixtos para comparar los cambios en las puntuaciones de SJWS antes y después de la rTMS en la DLPFC frente a V5. Se construyeron seis modelos y se aplicó la corrección de Bonferroni ($.05 / 6 = .008$). Con el umbral de significación corregido, el modelo de la subescala de antojo de SJWS tuvo un pre/post significativo [$t(168.235) = -3.239$, $p = 0.001$] y el objetivo de TMS [$t(169.068) = -2.855$, $p = 0.005$], pero el término de interacción no fue estadísticamente significativo [$t(168.235) = 1.254$, $p = 0.211$]. Después de la corrección de comparaciones múltiples, no hubo efectos estadísticamente significativos para los modelos psicológicos, fisiológicos, de estimulación/sedación, apetito o generales de SJWS (todos los valores de $p > .05$). Las pruebas t post-hoc revelaron que la estimulación del DLPFC condujo a una reducción significativa en las puntuaciones de SJWS Craving ($t(59) = 3,6410$, $p = 0,0006$). La estimulación de V5 no lo hizo ($t(55) = 1,8357$, $p = 0,0718$; **Figura 2**). Aunque las puntuaciones de SJWS Craving previas a la rTMS fueron numéricamente más altas para la sesión del DLPFC en comparación con la sesión de V5, una prueba t de muestras pareadas indicó que no difirieron significativamente, $t(55) = 1,090$, $p = 0,280$. La subescala de SJWS craving fue la variable que se utilizó para definir los grupos de "respondedores" y "no respondedores". Se definió como "respondedores" a los participantes con una reducción en las puntuaciones de la subescala de antojo de SJWS ($n = 38$) y como "no respondedores" a aquellos que mostraron un empeoramiento o ningún cambio en las puntuaciones de la subescala de antojo de SJWS ($n = 22$; **Figura 3**).

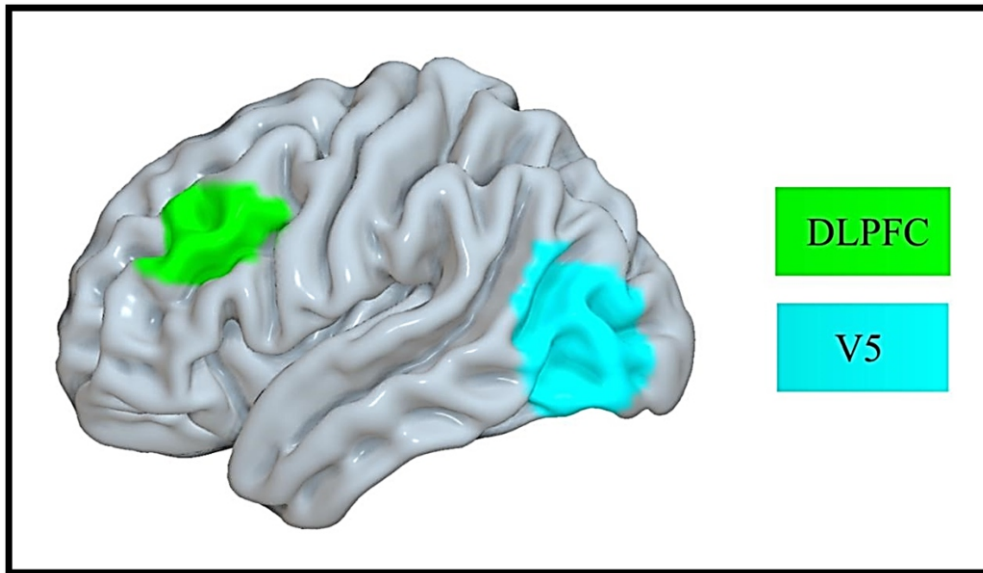


FIGURA 1: SE APLICARON RTMS A LA CORTEZA PREFRONTAL DORSOLATERAL IZQUIERDA (DLPFC; VERDE) COMO OBJETIVO DE ESTIMULACIÓN EXPERIMENTAL Y A LA CORTEZA VISUAL IZQUIERDA (V5; AZUL) COMO OBJETIVO DE ESTIMULACIÓN DE CONTROL.

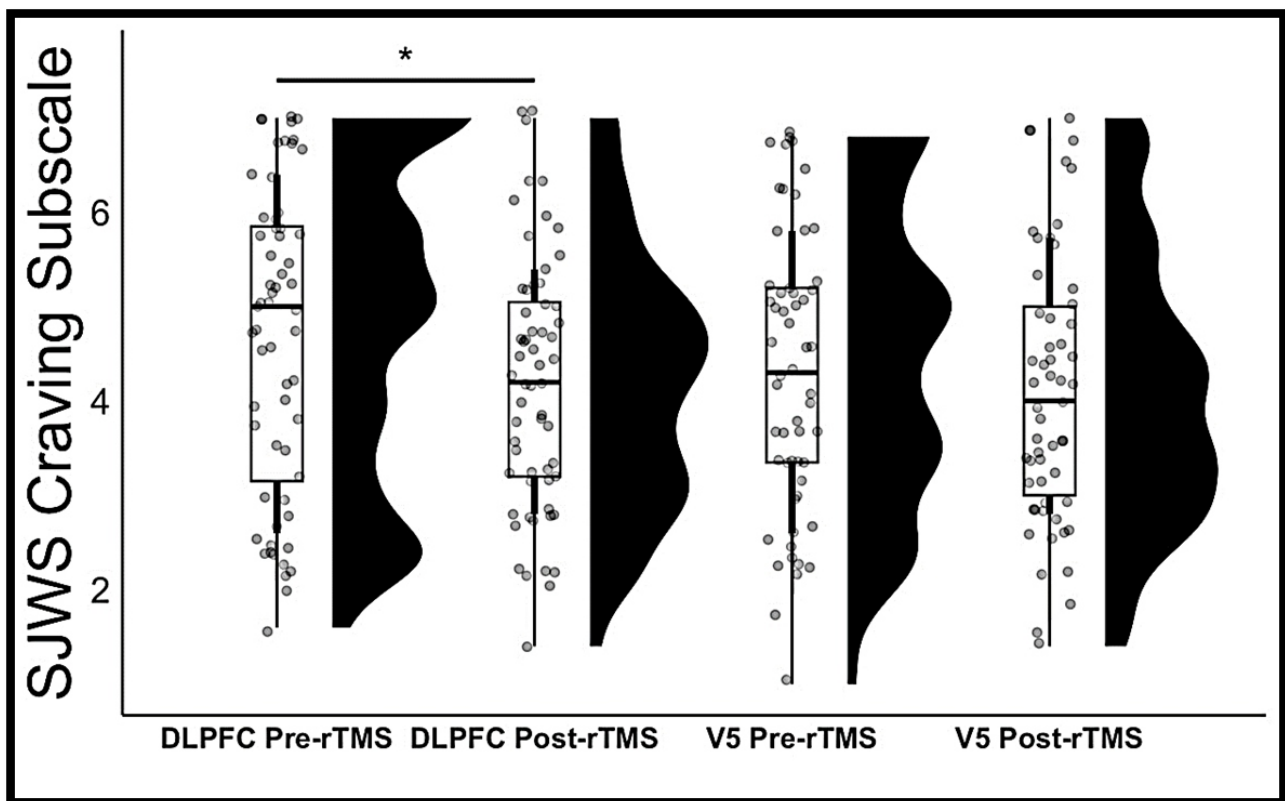


FIGURA 2: LA RTMS AL DLPFC PRODUJO REDUCCIONES SIGNIFICATIVAS EN LAS PUNTUACIONES DE LA SUBESCALA DE ANSIEDAD DE SJWS, $P < .05$ (DOS DIAGRAMAS DE CAJA Y BIGOTES DE LA IZQUIERDA). LA RTMS A V5 NO PRODUJO REDUCCIONES SIGNIFICATIVAS EN LAS PUNTUACIONES DE LA SUBESCALA DE ANSIEDAD DE SJWS, $P > .05$). N = 60 PARTICIPANTES SE INCLUYERON EN ESTE ANÁLISIS, QUE IMPLICABA LA CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO LINEAL DE EFECTOS MIXTOS PARA COMPARAR LOS CAMBIOS PRE/POST DE RTMS EN LAS PUNTUACIONES DE LA SUBESCALA DE ANSIEDAD DE SJWS TRAS LA ESTIMULACIÓN DEL DLPFC VS. V5. LOS VALORES MEDIOS (PUNTOS NEGROS) SE MUESTRAN EN LOS DIAGRAMAS, QUE SE SUPERPONEN A LOS PUNTOS DE DATOS, Y LA DISTRIBUCIÓN DE LOS DATOS SE MUESTRA A LA DERECHA DE CADA DIAGRAMA. LOS DIAGRAMAS DE CAJA Y BIGOTES MUESTRAN LA MEDIANA, LOS CUARTILES SUPERIOR E INFERIOR, Y LOS VALORES MÍNIMO Y MÁXIMO. * $P < 0,05$.

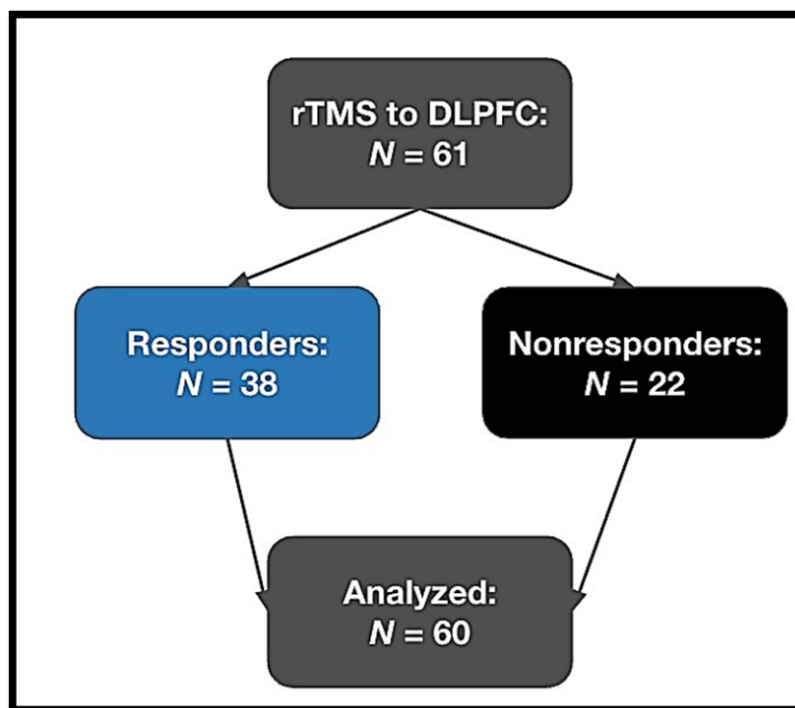


FIGURA 3: DE LOS N = 61 QUE FUERON ASIGNADOS ALEATORIAMENTE PARA RECIBIR RTMS AL DLPFC, N = 60 COMPLETARON TODAS LAS EVALUACIONES Y FUERON INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS FINAL. SE DEFINIERON “RESPONDEDORES” A LOS PARTICIPANTES QUE EXPERIMENTARON UNA REDUCCIÓN DEL DESEO TRAS LA RTMS AL DLPFC (N = 38) Y “NO RESPONDEDORES” A LOS PARTICIPANTES QUE EXPERIMENTARON UN CAMBIO O UN AUMENTO DEL DESEO (N = 22). UN PARTICIPANTE FUE EXCLUIDO DEBIDO A LA FALTA DE DATOS.

Resultados de respuesta/no respuesta conductual

Las siguientes variables conductuales definidas a priori se compararon entre respondedores y no respondedores mediante modelos lineales: cigarrillos por día en los últimos 30 días, edad, PHQ, BDI, STAI y puntuaciones FTND. El número de cigarrillos por día en los últimos 30 días difirió significativamente entre los dos grupos, $t(53) = -2,363$, $p = 0,022$, de modo que los respondedores usaron más cigarrillos por día ($M = 11,44$, $DE = 5,909$) en comparación con los no respondedores ($M = 7,952$, $DE = 4,165$). Las variables restantes no difirieron significativamente entre respondedores y no respondedores. Edad: $t(58) = -0,898$, $p = 0,373$ (Respondedores: $M = 33,921$, $DE = 6,582$; No respondedores: $M = 32,32$, $DE = 6,813$). FTND: $t(58) = -0,21$, $p = 0,834$ (Respondedores: $M = 3,974$, $DE = 2,060$; No respondedores:

$M = 3,864$, $DE = 1,754$). STAI: $t(55) = -0,894$, $p = 0,375$ (Respondedores: $M = 32,389$, $DE = 8,706$; No respondedores: $M = 30,476$, $DE = 5,853$). BDI: $t(56) = -1,12$, $p = 0,268$ (Respondedores: $M = 5,027$, $DE = 5,449$; No respondedores: $M = 3,571$, $DE = 3,155$). PHQ: $t(56) = -0,287$, $p = 0,775$ (Respondedores: $M = 3,108$, $DE = 4,115$;

No respondedores: $M = 2,809$, $DE = 3,188$). Consulte la **Figura 4** para ver los gráficos de nubes de lluvia de estos modelos.

Para otras variables de comportamiento recopiladas en este estudio sin hipótesis a priori, se calcularon intervalos de confianza y la d de Cohen para variables continuas, y la prueba exacta de Fisher y la V de Cramer para variables categóricas. Se observó que tres variables continuas tenían tamaños de efecto grandes entre respondedores y no respondedores inmediatamente antes de la rTMS. Puntuaciones basales de la subescala de antojo de SJWS: respondedor $M = 5,242$ (IC del 95%: 4,805, 5,679), no respondedor $M = 3,664$ (IC del 95%: 2,94, 4,388), d de Cohen = 1,059. Puntuaciones basales generales de SJWS: respondedor $M = 3,919$ (IC del 95%: 3,625, 4,213), no respondedor $M = 3,121$ (IC del 95%: 2,64, 3,602), d de Cohen = 0,803. Puntuaciones iniciales de UTS: Respondedor $M = 5,066$ (IC del 95%: 4,509, 5,623), no respondedor $M = 3,359$, (IC del 95%: 2,536, 4,182), d de Cohen = 0,960. Véase la **Figura 5** para una visualización de estas 3 variables con tamaños de efecto grandes. Las variables restantes tuvieron tamaños de efecto pequeños a moderados.

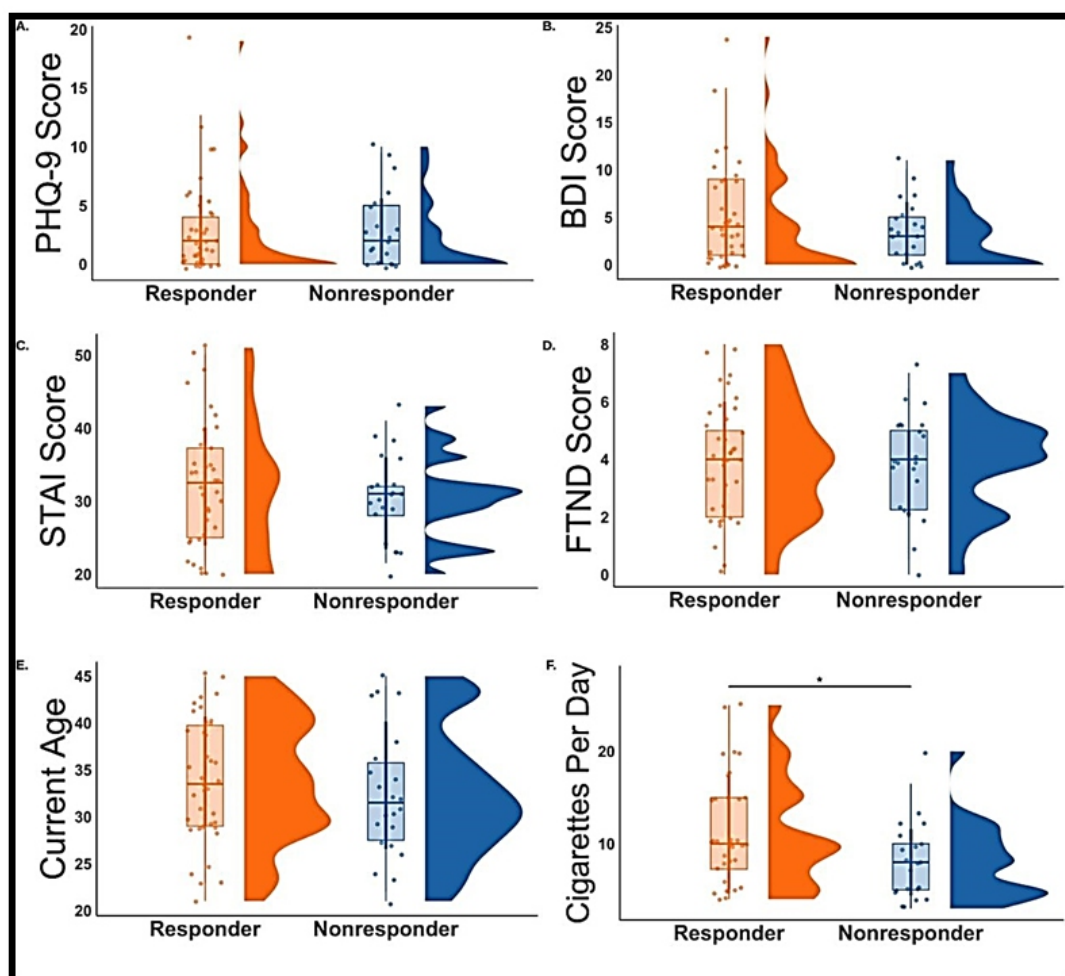


FIGURA 4. SE CONSTRUYERON MODELOS LINEALES PARA COMPARAR A LOS RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES EN FUNCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN (PHQ EN EL PANEL A Y BDI EN EL PANEL B), SÍNTOMAS DE ANSIEDAD (STAI; PANEL C), DEPENDENCIA DE NICOTINA (FTND; PANEL D), EDAD (PANEL E) Y NÚMERO DE CIGARRILLOS POR DÍA (PANEL F). LOS RESPONDEDORES SE MUESTRAN EN NARANJA Y LOS NO RESPONDEDORES EN AZUL. LOS VALORES MEDIOS (PUNTOS NARANJAS PARA LOS RESPONDEDORES; PUNTOS AZULES PARA LOS NO RESPONDEDORES) SE MUESTRAN EN LOS DIAGRAMAS DE CAJA Y BIGOTES, QUE SE SUPERPONEN SOBRE LOS PUNTOS DE DATOS, Y LAS DISTRIBUCIONES DE LOS DATOS SE MUESTRAN A LA DERECHA DE CADA DIAGRAMA DE CAJA Y BIGOTES. Los diagramas de caja y bigotes muestran los valores medianos, los cuartiles superior e inferior y los valores mínimo y máximo. * $P < 0,05$.

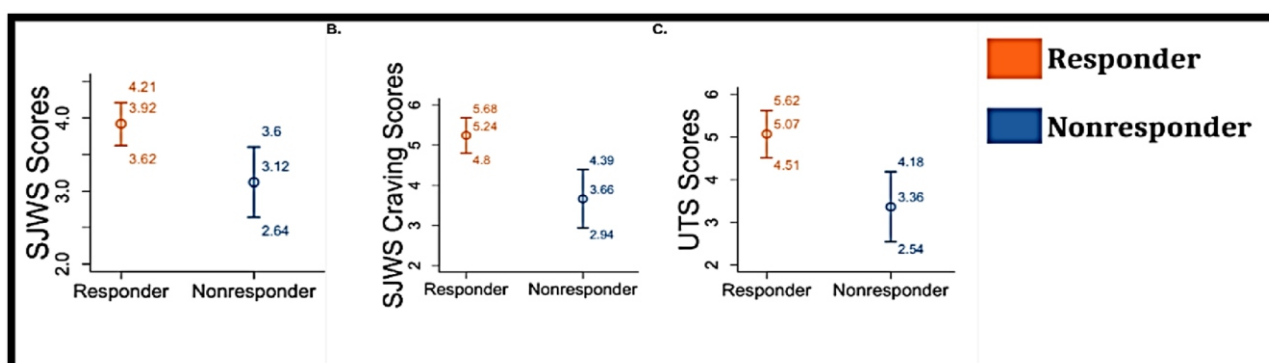


FIGURA 5. SE MUESTRAN LOS INTERVALOS DE CONFIANZA Y LOS TAMAÑOS DEL EFECTO PARA LAS PUNTUACIONES GENERALES DE SJWS PRE-RTMS (PANEL A), LAS PUNTUACIONES DE LA SUBESCALA DE ANSIEDAD DE SJWS (PANEL B) Y LAS PUNTUACIONES DE UTS (PANEL C). ESTAS 3 VARIABLES FUERON LAS MEDICIONES PRE-RTMS. LOS TAMAÑOS DEL EFECTO (D DE COHEN) FUERON GRANDES PARA ESTAS TRES VARIABLES. LOS RESPONDEDORES SE MUESTRAN EN NARANJA Y LOS NO RESPONDEDORES EN AZUL

Resultados de neuroimagen

Se comparó la conectividad funcional pre-rTMS entre 1) L-DLPFC y L-OMPFC y 2) L-DLPFC y L-IPL entre respondedores y no respondedores. No hubo diferencias significativas en la conectividad funcional pre-rTMS entre los grupos: conectividad funcional pre-rTMS L-DLPFC y L-OMPFC [$t(48,413) = -1.303$, $p = 0,199$]; conectividad funcional prerTMS de L-DLPFC y L-IPL [$t(42,004) = 0,923$, $p = 0,361$]. El cambio en la conectividad funcional de antes a después de rTMS se comparó entre respondedores y no respondedores, pero no difirió significativamente entre los dos grupos: cambio en la conectividad funcional de L-DLPFC y L-OMPFC [$t(39,878) = -0,841$, $p = 0,405$]; cambio en la conectividad funcional de L-DLPFC y L-IPL [$t(38,27) = 0,029$, $p = 0,977$]. La Figura 6 muestra los resultados de los

análisis DLPFC-OMPFC y DLPFC-IPL.

Se comparó la conectividad funcional basada en semillas de la ínsula entre respondedores y no respondedores para las siguientes 14 regiones del hemisferio izquierdo/derecho: ínsula completa, giro largo anterior, corteza inferior anterior, giro corto posterior, giro corto medio, giro corto anterior y giro largo posterior. No se observaron efectos significativos tras la corrección TFCE para comparaciones múltiples (todos los valores p corregidos $> 0,05$) para los contrastes respondedor $>$ no respondedor. De manera similar, no se observaron efectos significativos tras la corrección TFCE para comparaciones múltiples (todos los valores p corregidos $> 0,05$) para los contrastes no respondedor $>$ respondedor.

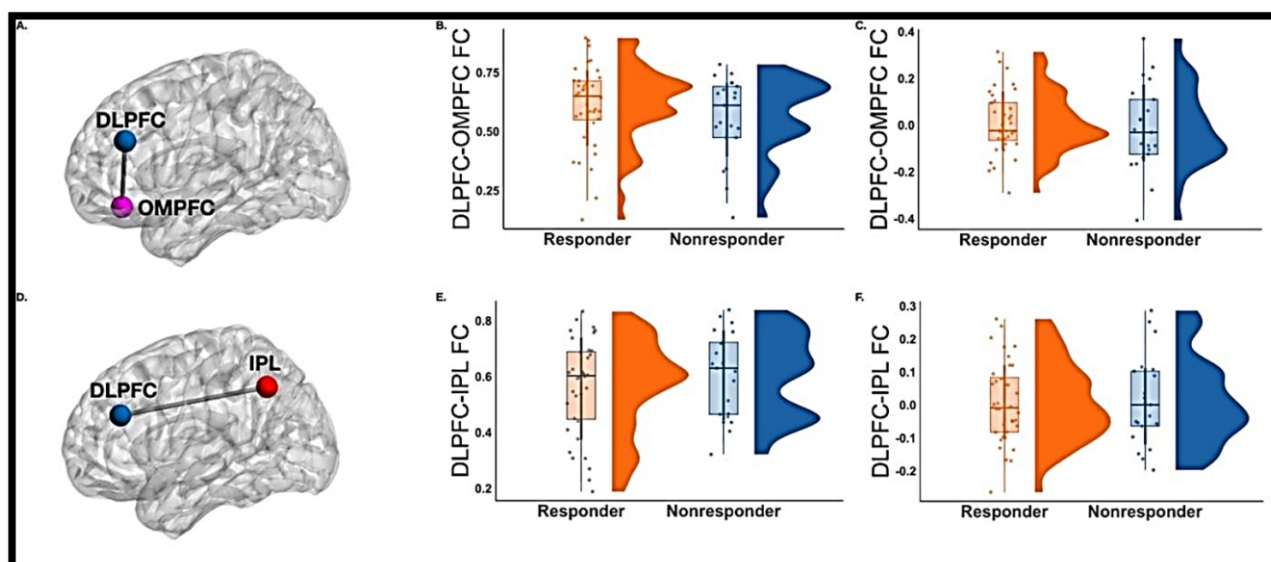


FIGURA 6. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL (CF) SE CALCULÓ ENTRE LA DLPFC/OMPFC (PANEL A) ANTES DE LA RTMS (PANEL B), Y SE COMPUTÓ EL CAMBIO PRE/POST EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL (PANEL C). DE FORMA SIMILAR, LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL SE CALCULÓ ENTRE LA DLPFC/IPL (PANEL D) ANTES DE LA RTMS (PANEL E), Y SE COMPUTÓ EL CAMBIO PRE/POST EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL (PANEL F). NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL ENTRE LOS RESPONDEDORES (NARANJA) Y LOS NO RESPONDEDORES (AZUL).

Resultados exploratorios

El proceso de aleatorización se ejecutó con una semilla en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) para comparar los patrones de conectividad de esta corteza entre respondedores y no respondedores. El análisis reveló que no existían diferencias significativas en la conectividad funcional basada en la semilla de la DLPFC izquierda, ni para el contraste respondedor $>$ no respondedor (todos los valores p corregidos $> 0,05$) ni para el contraste no respondedor $>$ respondedor (todos los valores p corregidos $> 0,05$).

A continuación, se comparó la conectividad funcional de la ínsula izquierda y derecha entre respondedores y no respondedores, redefiniendo la "respuesta" como una reducción > 1 punto en la subescala de antojo del SJWS (en lugar de una reducción > 0 puntos en el antojo en los análisis preregistrados). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos después de la corrección TFCE para el contraste respondedor $>$ no respondedor para los modelos de la ínsula completa izquierda y derecha (todos los valores p corregidos $> 0,05$). Sin embargo, el modelo de la ínsula izquierda indicó que había clústeres significativos

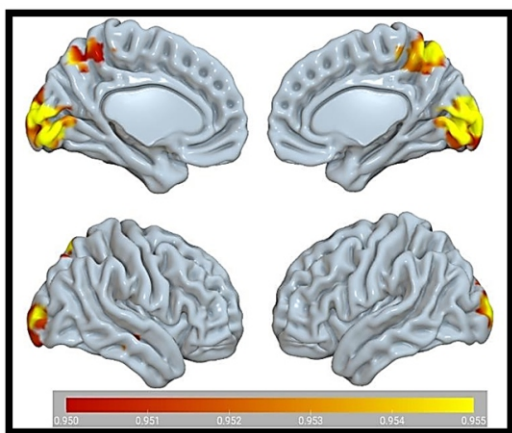
en los que los no respondedores tenían una mayor conectividad funcional en comparación con los respondedores. Se identificaron dos clústeres, que consistían en 691 (valor p corregido TFCE = 0,037; coordenada MNI pico: -2, -98, 6) y 232 (valor p corregido TFCE = 0,037). = 0,035; coordenada MNI pico: 4, -62, 64) vóxeles, que correspondían al polo occipital y al precúneo, respectivamente. Se identificaron cuatro grupos adicionales de 7, 5, 2 y 1 vóxeles, pero no se interpretaron debido a la extensión espacial limitada. De manera similar, el modelo de la ínsula derecha indicó que había grupos significativos en los que los no respondedores mostraron una mayor conectividad funcional en comparación con los respondedores, incluidos grupos de 396 (valor p corregido por TFCE = 0,04; coordenada MNI pico: -4, -90, -4) y 187 (valor p corregido por TFCE = 0,039; coordenada MNI pico: -2, -98, 6) vóxeles que correspondían a dos regiones dentro del polo occipital. Se identificó un grupo adicional de 1 vóxel, pero no se puede interpretar debido a la extensión espacial limitada. Véase la **Figura 7** para los mapas de conectividad funcional de la ínsula izquierda y derecha.

Luego se realizaron análisis ROI-ROI entre la ínsula completa izquierda y derecha y las siguientes ROI que son críticas para el circuito de la adicción: NAc, hipocampo y ACC, además del objetivo de estimulación rTMS (DLPFC izquierdo). La conectividad funcional entre la ínsula izquierda y el NAc derecho fue significativamente menor en los respondedores en comparación con los no

respondedores, $t(49,978) = 3,58$, valor p corregido = 0,005; d de Cohen = -0,924, IC del 95 % = -1,500 - 0,347. De manera similar, la conectividad funcional entre la ínsula derecha y el NAc derecho fue significativamente menor en los respondedores en comparación con los no respondedores $t(50,577) = -3,204$, valor p corregido = 0,016; d de Cohen = -0,822, IC del 95 % = -1,394 - 0,251 (**Figura 8**). La conectividad funcional entre la ínsula izquierda y derecha y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, el hipocampo bilateral y la corteza cingulada anterior bilateral no difirió significativamente entre los grupos (todos los valores $p > 0,05$; véase la **Tabla 4**).

Con base en este hallazgo, se calculó la conectividad funcional entre el NAc derecho y 12 subregiones de la ínsula. Los resultados sugirieron que la conectividad funcional fue significativamente menor en los respondedores entre el NAc derecho y las siguientes subregiones de la ínsula: giro largo anterior izquierdo (d de Cohen = -1,091, IC del 95 % = -1,6778 - 0,503); giro corto posterior izquierdo (d de Cohen = 1,011, IC del 95 % = -1,5932 - 0,428); giro corto medio izquierdo (d de Cohen = -0,760, IC del 95 % = -1,329 0,1920); giro largo posterior izquierdo (d de Cohen = -0,817, IC del 95 % = -1,385 - 0,243); giro largo anterior derecho (d de Cohen = -1,139, IC del 95 % = -1,729 - 0,548); y giro corto posterior derecho (d de Cohen = -0,981; IC del 95 % = -1,561 - 0,401). No hubo diferencias significativas para las medidas de conectividad funcional restantes de la subregión NAc derecha-ínsula (valores p corregidos $> 0,05$; véase la **Tabla 4** y la **Figura 9**).

Patrón de conectividad de la ínsula izquierda:



Patrón de conectividad de la ínsula derecha:

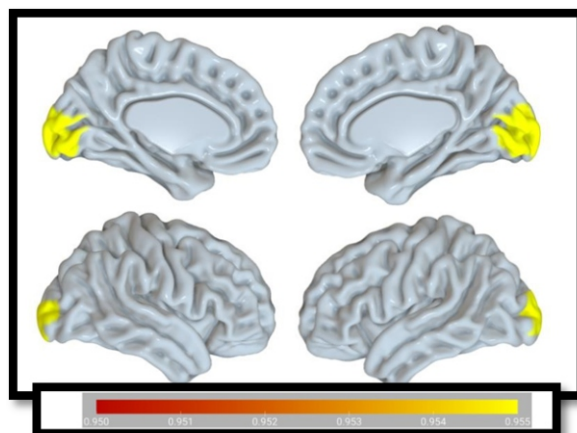


FIGURA 7. LOS ANÁLISIS EXPLORATORIOS DE LA ÍNSULA REVELARON QUE LOS NO RESPONDEDORES TENÍAN MAYOR CONECTIVIDAD ENTRE LA ÍNSULA IZQUIERDA Y LAS REGIONES OCCIPITAL Y PARIETAL (IMÁGENES) EN COMPARACIÓN CON LOS RESPONDEDORES.

DE FORMA SIMILAR, LOS NO RESPONDEDORES TENÍAN MAYOR CONECTIVIDAD ENTRE LA ÍNSULA DERECHA Y LAS REGIONES OCCIPITAL (ABAJO) EN COMPARACIÓN CON LOS RESPONDEDORES.

LAS BARRAS DE COLOR MUESTRAN UN RANGO DE VALORES P QUE VA DESDE $< .05$ HASTA $< .001$ (1 - P).

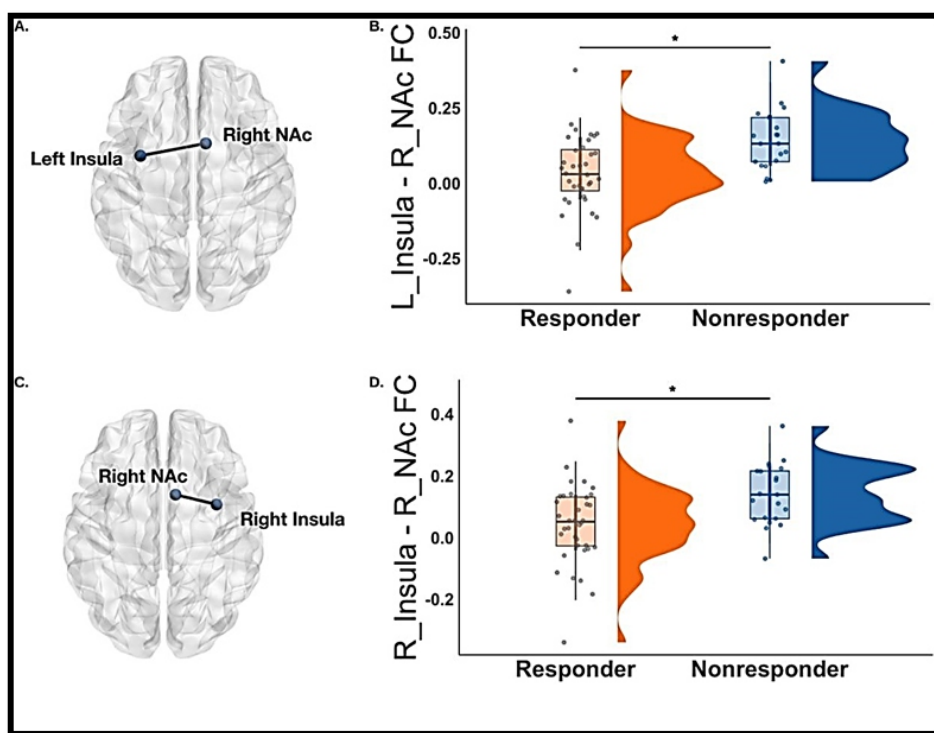


FIGURA 8. CONECTIVIDAD FUNCIONAL (CF) ENTRE LA ÍNSULA IZQUIERDA (L_ÍNSULA) Y EL NAC DERECHO

La conectividad funcional entre R_INSULA y R_NAC (panel A) fue significativamente menor en los participantes que respondieron en comparación con los que no respondieron (panel B). De manera similar, la conectividad funcional entre R_INSULA y R_NAC (panel C) fue significativamente menor en los participantes que respondieron en comparación con los que no respondieron (panel D).

Los participantes que respondieron se muestran en naranja y los que no respondieron en azul. * $P < 0,05$.

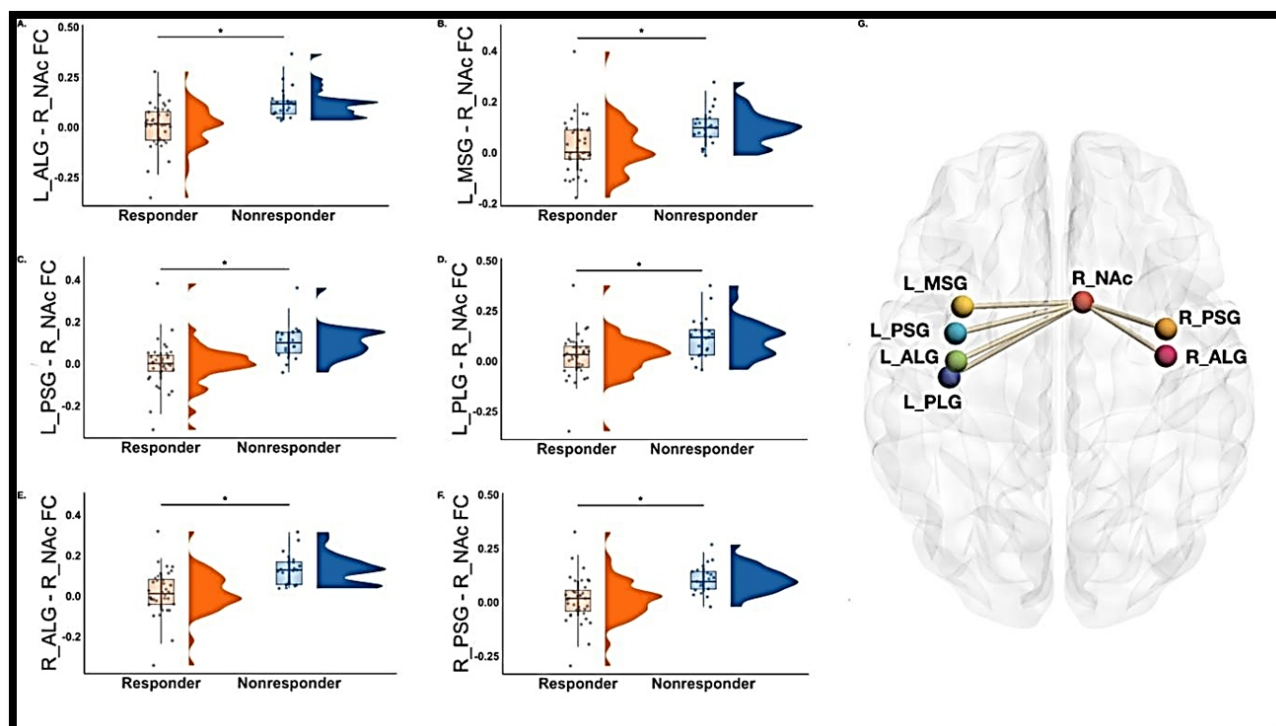


FIGURA 9. LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL (CF) SE CALCULÓ ENTRE EL NAC DERECHO Y 12 SUBREGIONES DE LA ÍNSULA. LOS RESPONDEDORES (NARANJA), EN COMPARACIÓN CON LOS NO RESPONDEDORES (AZUL), MOSTRARON UNA CONECTIVIDAD FUNCIONAL REDUCIDA ENTRE EL NAC DERECHO Y 6 SUBREGIONES DE LA ÍNSULA, INCLUYENDO EL GIRO LARGO ANTERIOR IZQUIERDO (PANEL A), EL GIRO CORTO MEDIO IZQUIERDO (PANEL B), EL GIRO CORTO POSTERIOR IZQUIERDO (PANEL C), EL GIRO LARGO POSTERIOR IZQUIERDO (PANEL D), EL GIRO LARGO ANTERIOR DERECHO (PANEL E) Y EL GIRO CORTO POSTERIOR DERECHO (PANEL F). El panel G muestra visualmente los patrones de conectividad de la subregión NAC-ínsula, que fueron significativamente menores en los participantes que respondieron en comparación con los que no respondieron. * $P < 0,05$.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar sistemáticamente si las variables conductuales, demográficas y neurobiológicas relevantes para el tabaquismo se asocian con la respuesta a la rTMS en adultos con TUD. La rTMS aplicada al DLPFC izquierdo, pero no a una región cerebral de control (V5), produjo reducciones significativas en el deseo de fumar autoinformado tras 12 horas de abstinencia. De los participantes que recibieron rTMS en el DLPFC, 38 experimentaron una reducción en el deseo de fumar (respondedores) y 22 no mostraron cambios o experimentaron un aumento (no respondedores). Las comparaciones de las variables conductuales y demográficas indicaron que los respondedores consumían significativamente más cigarrillos al día y experimentaban mayores síntomas de abstinencia de nicotina y más antojos, lo que sugiere que la rTMS es más efectiva en fumadores empedernidos que experimentan síntomas psicológicos y fisiológicos más severos durante la abstinencia. Dada la naturaleza retrospectiva del análisis, no se pueden descartar efectos de suelo en los no respondedores o una regresión a la media como explicaciones alternativas para estos efectos. Sin embargo, estas preocupaciones se ven parcialmente mitigadas por la falta de diferencias significativas en los niveles de deseo previos a la rTMS entre las citas de DLPFC y V5, el uso del pre-registro para identificar estos predictores a priori y estudios previos que han informado efectos similares (X Li et al., 2013; Addicott et al., 2015).

Los dos grupos no mostraron diferencias significativas en edad, síntomas de depresión, síntomas de ansiedad ni dependencia de la nicotina, lo cual puede deberse en parte a que los trastornos psiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor o el trastorno de ansiedad generalizada, fueron criterios de exclusión en este estudio. Por lo tanto, cualquier síntoma de depresión o ansiedad fue subclínico y pudo haber tenido un alcance suficiente como para influir en la eficacia de la rTMS o ser detectado por nuestros modelos estadísticos.

Además, se observaron tamaños de efecto pequeños para la distancia de la bobina de rTMS al cuero cabelludo, la inclinación de la bobina y la rotación de la bobina, lo que indica que las pequeñas desviaciones en la posición de la bobina durante el tratamiento no están relacionadas con la respuesta a la rTMS en este conjunto de datos. El aMT

promedio fue menor en los respondedores y mostró un tamaño de efecto moderado, lo que sugiere que las diferencias en la excitabilidad cortical pueden ser una representación de estados funcionales del cerebro que están asociados con la respuesta a la rTMS. De manera similar, el uso previo de sustancias y el tratamiento para el uso de sustancias. Los trastornos generaron efectos de pequeña magnitud, lo que indica que la rTMS puede ser una opción de tratamiento viable para personas con diferentes historiales de consumo de sustancias.

Los análisis de fMRI preregistrados se diseñaron para probar mecanismos neurobiológicamente plausibles que podrían influir en la reducción del deseo de fumar tras la rTMS en la DLPFC, basándose en la literatura previa. Contrariamente a trabajos anteriores que indicaban que la conectividad funcional de la DLPFC está asociada con la respuesta a la rTMS en trastornos por consumo de sustancias (X. Li et al., 2017; Su et al., 2020), no hubo diferencias significativas en la conectividad funcional DLPFC-OMPFC ni DLPFC-IPL entre respondedores y no respondedores. Un análisis exploratorio de todo el cerebro reforzó este hallazgo, sugiriendo que no hubo diferencias significativas en la conectividad funcional de todo el cerebro de la DLPFC izquierda entre respondedores y no respondedores.

En la literatura previa, se han reportado asociaciones entre la estructura/función de la ínsula y la topografía del uso de tabaco, la gravedad del TUD y los resultados del abandono del tabaquismo (Abdollahi et al., 2015; Addicott et al., 2015; Carroll et al., 2015; Fedota et al., 2018; Gaznick et al., 2014; Ghahremani et al., 2021; Gilman et al., 2018; Janes et al., 2010, 2015; T. Jordan et al., 2024; Joutsa et al., 2022; Y. Li et al., 2017; Morales et al., 2014; Naqvi et al., 2007; Stoeckel et al., 2016; Suner-Soler et al., 2012; Wilcox et al., 2017; Zanchi et al., 2015; Zhou et al., 2017). En contraste con nuestras hipótesis, la conectividad basada en semillas de la ínsula para la ínsula completa derecha/izquierda y 12 subregiones de la ínsula no difirió significativamente entre respondedores y no respondedores. Una posible explicación es que las diferencias entre respondedores y no respondedores no fueron lo suficientemente robustas como para superar la corrección de todo el cerebro a nivel de vóxel. Otras posibilidades son que las diferencias de conectividad funcional pueden surgir de manera más consistente después de múltiples sesiones de rTMS en lugar de una

sola sesión de rTMS utilizada en el presente estudio, o que se requiere una definición más estricta de "respuesta" para detectar diferencias entre respondedores y no respondedores.

Sin embargo, una explicación alternativa es que nuestra definición planificada de "respondedores" no fue la óptima. A diferencia de los resultados de conectividad preregistrados basados en semillas de la ínsula, al explorar las diferencias de conectividad de la ínsula con "respondedores" definidos como aproximadamente 1/3 de los participantes que experimentaron la mayor reducción del deseo después de la rTMS ($n = 20$), los resultados indicaron que los no respondedores tenían una conectividad funcional significativamente mayor entre la ínsula izquierda, el polo occipital y el precúneo. De manera similar, los no respondedores tenían una conectividad funcional significativamente mayor de la ínsula derecha al polo occipital. Aunque no se detectaron diferencias de conectividad cerebral completa basadas en la ínsula utilizando la definición original de "respondedor", estos resultados indican que las diferencias de conectividad funcional son más frecuentes en los participantes que experimentaron el mayor beneficio de la rTMS. Una interpretación plausible es que los no respondedores experimentan un estado de abstinencia caracterizado por un mayor acoplamiento entre las regiones cerebrales responsables de las señales de saliencia interoceptiva (ínsula), el procesamiento autorreferencial (precúneo) y la reactividad a estímulos visuales que inducen emociones, como las señales de drogas (polo occipital), que es menos modificable por la estimulación descendente del DLPFC (Amedi et al., 2004; Dadario y Sughrue, 2023; McCalley et al., 2025). Los análisis exploratorios ROI-ROI posteriores indicaron que los respondedores tenían una conectividad funcional reducida entre el NAc derecho y la ínsula completa izquierda/derecha y las subregiones de la ínsula, incluyendo el giro corto posterior izquierdo, el giro corto medio izquierdo, el giro largo posterior izquierdo, el giro largo anterior derecho y el giro corto posterior derecho. Esto podría representar una integración reducida entre los sistemas de saliencia/interoceptivos y los circuitos de recompensa (Uddin et al., 2017; Balfour, 2004), de modo que los patrones de conectividad funcional relacionados con el deseo son más modificables con la estimulación del DLPFC. Es importante destacar que este efecto se observó en múltiples subregiones de la ínsula, que abarcan la ínsula anterior, media y posterior. Esto sugiere que

distintas subregiones de la ínsula involucradas en el control cognitivo (ínsula anterior dorsal), el afecto (ínsula anterior ventral) y los procesos sensoriomotores (ínsula posterior) interactúan con los circuitos de recompensa (NAc) para contribuir a la respuesta a la rTMS (Faillenot et al., 2017; Menon y Uddin, 2010; Uddin et al., 2014; Uddin, 2015; Uddin et al., 2017).

Es importante tener en cuenta los ajustes realizados respecto a las hipótesis y el plan de análisis preregistrados. El plan original consistía en analizar datos de $N = 45$ participantes, pero la muestra final incluyó $N = 60$, por lo que se analizó un conjunto de datos mayor para aumentar la potencia estadística. Además, el plan preregistrado no especificaba diferencias en los cálculos del tamaño del efecto entre variables continuas y categóricas, ni incluía el cálculo de la prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Otro ajuste consistió en que el plan de análisis preregistrado establecía que la región de interés (ROI) de la corteza parietal inferior (IPL) sería una esfera de 8 mm, pero se modificó a una esfera de 5 mm para que coincidiera con la ROI de la corteza prefrontal medial occipital (OMPFC). Finalmente, si bien se detectaron efectos significativos en los análisis exploratorios y estos efectos superaron la corrección para comparaciones múltiples, no formaban parte del plan de análisis preregistrado. Por lo tanto, deben interpretarse con cautela y considerarse como generadores de hipótesis, no como confirmadores de hipótesis.

LIMITACIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

A pesar de un diseño riguroso y preregistrado que exploró variables que se preveía que estarían asociadas con la respuesta a la rTMS, el presente estudio tuvo limitaciones que pueden servir de guía para futuras investigaciones. La principal limitación del presente estudio es el uso de una única sesión de rTMS. Para generar efectos clínicamente significativos y duraderos, se requieren múltiples sesiones de rTMS (Apostol et al., 2026). Dicho esto, la rTMS de una sola sesión puede ser una herramienta útil para la optimización de parámetros o para probar hipótesis sobre la respuesta a la rTMS. Por ejemplo, (Zangen et al., 2021) informaron que la respuesta a la primera sesión de un tratamiento de rTMS de múltiples sesiones para dejar de fumar se asoció con la respuesta al tratamiento completo.

Por lo tanto, es posible que los factores asociados con la respuesta a la rTMS de una sola sesión predigan la respuesta a un tratamiento de rTMS de múltiples sesiones, pero se requiere trabajo futuro para responder a esta pregunta. Además, no se ha demostrado empíricamente que los enfoques de focalización de rTMS utilizados aquí confieran ventajas sobre otros enfoques de focalización (p. ej., método Beam F3; Beam et al., 2009). Si bien los objetivos basados en neuronavegación y conectividad funcional están asociados con la reproducibilidad de la colocación de la bobina (Caulfield et al., 2022), no está claro si genera mejores reducciones en el deseo de fumar u otras variables clínicamente relevantes. Los estudios futuros deberían centrarse en determinar la eficacia relativa de la focalización de rTMS basada en fMRI en comparación con los enfoques de focalización de rTMS convencionales en el contexto del tratamiento para dejar de fumar. Con el posicionamiento y la localización de la bobina de rTMS, puede haber compensaciones entre costo, tiempo y eficacia, y explorar estos factores en el contexto del tratamiento de la adicción debería ser un objetivo del trabajo futuro. Los estudios futuros deberían centrarse en la eficacia de otros parámetros de rTMS en el contexto de dejar de fumar. Por ejemplo, no está claro si existen diferentes predictores de respuesta a la rTMS al usar rTMS a 10 Hz en comparación con la estimulación intermitente de ráfagas theta (iTBS). Finalmente, los resultados presentados en este estudio podrían utilizarse para orientar la estratificación del tratamiento en futuros ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de la rTMS acelerada para dejar de fumar (Cole et al., 2020, 2022).

La muestra del presente estudio está limitada por la exclusión de otros trastornos por consumo de sustancias o trastornos psiquiátricos. Existe una superposición sustancial entre el trastorno por consumo de tabaco (TCT), otros trastornos por consumo de sustancias (Hughes, 1999) y los trastornos psiquiátricos, y explorar los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en individuos con comorbilidades es una dirección crucial para futuras investigaciones. Además, el diseño del estudio está limitado por la dependencia de medidas de autoinforme de abstinencia de nicotina y deseo de fumar como medidas de resultado primarias de la eficacia del tratamiento. Si bien estas medidas se verificaron bioquímicamente utilizando CO y cotinina como biomarcadores, se podrían haber tomado medidas

adicionales para aumentar el rigor. Por ejemplo, el uso de pulseras de seguimiento de actividad física para medir los estados fisiológicos podría corroborar los hallazgos del autoinforme. Finalmente, aunque hubo un período mínimo de lavado de 24 horas entre las citas de EMTr, podría haber habido efectos cruzados (aunque nuestros resultados previos indican que este no es el caso; Apostol et al., 2023; Petersen et al., 2025).

El plan de análisis preregistrado incluía análisis especificados a priori. Si bien esto representa una ventaja al aumentar el rigor experimental y estadístico, este enfoque se ve limitado por las regiones de interés (ROI) y los análisis realizados. Por ejemplo, definir la "respuesta" como una variable continua, en lugar de dicotomizar a los participantes en categorías de "respondedores" y "no respondedores", constituye una alternativa viable. Asimismo, en trabajos futuros se deberían explorar enfoques basados en datos que examinen los patrones de conectividad funcional de todo el cerebro u otras modalidades de análisis de resonancia magnética funcional (RMf), como la conectividad funcional dinámica (Nomi et al., 2016) o la variabilidad de la señal cerebral (T. Jordan et al., 2024; Nomi et al., 2017), ya que podrían detectar mejor las diferencias entre respondedores y no respondedores a la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). Finalmente, en función de la disponibilidad de datos y consideraciones estadísticas, se realizaron ajustes al plan de análisis preregistrado para este estudio.

CONCLUSIÓN

En resumen, el objetivo de este estudio fue realizar un experimento cruzado, aleatorizado, controlado con control activo, con enmascaramiento simple, diseñado para identificar si los respondedores y no respondedores a la rTMS presentan diferencias significativas en variables conductuales, demográficas y de neuroimagen. La rTMS aplicada al DLPFC produjo reducciones significativas en el deseo de fumar. Si bien los respondedores informaron mayores niveles de consumo de cigarrillos, abstinencia de nicotina y deseo de fumar, mostraron una conectividad funcional reducida entre la ínsula y las regiones implicadas en la recompensa (NAc), el procesamiento autorreferencial (precúneo) y el procesamiento de señales visuales (polo occipital). Una interpretación es que los respondedores experimentaron un estado de

abstinencia de nicotina más intenso, caracterizado por una conectividad funcional reducida entre las regiones implicadas en el procesamiento de la saliencia y la recompensa. A su vez, la reducción de la conectividad funcional en estos circuitos podría ser más modificable con la rTMS aplicada al DLPFC. Este estudio y las futuras investigaciones que tengan como objetivo identificar los factores predictivos de la rTMS conducirán a una mejor comprensión de la rTMS como tratamiento para la adicción, una estratificación del tratamiento más precisa, protocolos de estimulación personalizados y mejores resultados en el abandono del tabaquismo.

Conflictos de intereses: AF Leuchter revela que ha recibido apoyo para investigación de los NIH, AE Research Foundation, MagVenture, BrainsWay, Abbott, Kernel, Neurolief y Neuroptics, Inc. Ha trabajado como consultor para Oruka, Draig Therapeutics, Elevance Health y Anthem Blue Cross.

Financiación: Esta investigación se realizó con el apoyo de R00DA045749 a NP. MRA cuenta con el apoyo de 5T32DA024635. La agencia financiadora no participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis estadístico ni la preparación del manuscrito. Agradecemos a Anthony Sun, Guo Liu, Lauren Kim, Malia Belnap, Ikponmwosa Pat-Osagie y Brian Bosse por su ayuda con la recopilación de datos; a Jared Gilbert y Melodie Yen por la administración de la resonancia magnética; a Thuc Doan Ngo.

Agradecemos a Nikita Vince Cruz, Cole Matthews y Hrag Peltikian por su ayuda en la recopilación de datos de TMS; a Jason S. Nomi por su asistencia en el análisis de neuroimágenes; y a Andy Lin y Christine Wells por su asesoramiento estadístico. Expresamos nuestro agradecimiento a los participantes que colaboraron en este estudio, cuya participación no habría sido posible sin ellos. Este trabajo utilizó los servicios de computación y almacenamiento del clúster compartido Hoffman2, proporcionado por el Grupo de Tecnología de Investigación del Instituto de Investigación y Educación Digital de la UCLA.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Abdelrahman, A. A., Noaman, M., Fawzy, M., Moheb, A., Karim, A. A., & Khedr, E. M. (2021). A double-blind randomized clinical trial of high frequency rtms over the dlpc on nicotine dependence, anxiety and depression. *Scientific Reports*, 11(1), 1–10.
- 2) Abdolahi, A., Williams, G. C., Benesch, C. G., Wang, H. Z., Spitzer, E. M., Scott, B. E., Block, R. C., & van Wijngaarden, E. (2015). Damage to the insula leads to decreased nicotine withdrawal during abstinence. *Addiction*, 110(12), 1994–2003.
- 3) Addicott, M. A., Sweitzer, M. M., Froeliger, B., Rose, J. E., & McClernon, F. J. (2015). Increased functional connectivity in an insula-based network is associated with improved smoking cessation outcomes. *Neuropsychopharmacology*, 40(11), 2648–2656.
- 4) Amedi, A., Floel, A., Knecht, S., Zohary, E., & Cohen, L. G. (2004). Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nature neuroscience*, 7(11), 1266–1270.
- 5) Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L., & Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, 104(4), 653–660.
- 6) Andersson, J. L., Jenkinson, M., Smith, S., et al. (2007). Non-linear registration, aka spatial normalisation fmrib technical report tr07ja2. FMRIB Analysis Group of the University of Oxford, 2(1), e21.
- 7) Apostol, M. R., Jordan, T., Leuchter, A. F., & Petersen, N. (2023). Effects of transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex on craving and state anxiety in tobacco use disorder. *Nature Mental Health*, 1(12), 1001–1012.
- 8) Apostol, M. R., Valles, T. E., Corlier, J., Leuchter, M. K., Young, A. S., Artin, H., Koek, R. J., Einstein, E. H., Wilke, S. A., Tadayonnejad, R., et al. (2026). Efficacy of 5×5 accelerated versus conventional repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 121345.
- 9) Association, W. M., et al. (2013). World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191–2194.
- 10) Babb, S., Malarcher, A., Schauer, G., Asman, K., & Jamal, A. (2017). Quitting smoking among adults— united states, 2000–2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(52), 1457–1464.
- 11) Balfour, D. J. (2004). The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus. *Nicotine & Tobacco Research*, 6(6), 899–912.
- 12) Beam, W., Borckardt, J. J., Reeves, S. T., & George, M. S. (2009). An efficient and accurate new method for locating the f3 position for prefrontal tms applications. *Brain stimulation*, 2(1), 50–54.
- 13) Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1987). Beck depression inventory. San Antonio, TX.

BIBLIOGRAFÍA

- 14) Bellini, B. B., Scholz, J. R., Abe, T. O., Arnaut, D., Tonstad, S., Alberto, R. L., ... & Marcolin, M. A. (2024). Does deep TMS really works for smoking cessation? A prospective, double blind, randomized, sham controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 132, 110997.
- 15) Benowitz, N. L., & Liakoni, E. (2022). Tobacco use disorder and cardiovascular health. *Addiction*, 117(4), 1128–1138.
- 16) Beuzon, G., Timour, Q., & Saoud, M. (2017). Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) in the treatment of major depressive disorder. *L'encephale*, 43(1), 3–9.
- 17) Bi, Y., Yuan, K., Guan, Y., Cheng, J., Zhang, Y., Li, Y., Yu, D., Qin, W., & Tian, J. (2017). Altered resting state functional connectivity of anterior insula in young smokers. *Brain imaging and behavior*, 11(1), 155–165.
- 18) Bryant, J., Bonevski, B., Paul, C., McElduff, P., & Attia, J. (2011). A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of behavioural smoking cessation interventions in selected disadvantaged groups. *Addiction*, 106(9), 1568–1585.
- 19) Caponnetto, P., Russo, C., & Polosa, R. (2012). Smoking cessation: Present status and future perspectives. *Current opinion in pharmacology*, 12(3), 229–237.
- 20) Carroll, A. J., Sutherland, M. T., Salmeron, B. J., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2015). Greater externalizing personality traits predict less error-related insula and anterior cingulate cortex activity in acutely abstinent cigarette smokers. *Addiction biology*, 20(2), 377–389.
- 21) Caulfield, K. A., Fleischmann, H. H., Cox, C. E., Wolf, J. P., George, M. S., & McTeague, L. M. (2022). Neuron-avigation maximizes accuracy and precision in tms positioning: Evidence from 11,230 distance, angle, and electric field modeling measurements. *Brain stimulation*, 15(5), 1192–1205.
- 22) Chang, D., Zhang, J., Peng, W., Shen, Z., Gao, X., Du, Y., Ge, Q., Song, D., Shang, Y., & Wang, Z. (2018). Smoking cessation with 20 hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) applied to two brain regions: A pilot study. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 344.
- 23) Chen, T., Su, H., Jiang, H., Li, X., Zhong, N., Du, J., Meng, Y., Duan, C., Zhang, C., Xiao, K., et al. (2020). Cognitive and emotional predictors of real versus sham repetitive transcranial magnetic stimulation treatment response in methamphetamine use disorder. *Journal of psychiatric research*, 126, 73–80.
- 24) Cole, E. J., Phillips, A. L., Bentzley, B. S., Stimpson, K. H., Nejad, R., Barmak, F., Veerapal, C., Khan, N., Cherian, K., Felber, E., et al. (2022). Stanford neuromodulation therapy (snt): A double-blind randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 179(2), 132–141.
- 25) Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., Nejad, R., Pankow, H., Choi, E., Aaron, H., et al. (2020). Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716–726.
- 26) Dadario, N. B., & Sughrue, M. E. (2023). The functional role of the precuneus. *Brain*, 146(9), 3598–3607.

BIBLIOGRAFÍA

- 27) Ebbert, J. O., Wyatt, K. D., Hays, J. T., Klee, E. W., & Hurt, R. D. (2010). Varenicline for smoking cessation: Efficacy, safety, and treatment recommendations. *Patient preference and adherence*, 4, 355.
- 28) Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., & Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(8), 951–953.
- 29) Faillenot, I., Heckemann, R. A., Frot, M., & Hammers, A. (2017). Macroanatomy and 3d probabilistic atlas of the human insula. *Neuroimage*, 150, 88–98.
- 30) Fedota, J. R., Ding, X., Matous, A. L., Salmeron, B. J., McKenna, M. R., Gu, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2018). Nicotine abstinence influences the calculation of salience in discrete insular circuits. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(2), 150–159.
- 31) Flores-Leal, M., Sacristán-Rock, E., Jiménez-Angeles, L., & Azpiroz-Leehan, J. (2015). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation effects over dorsolateral prefrontal cortex in moderate nicotine dependent subjects. VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, Paraná, Argentina 29, 30 & 31 October 2014, 317–320.
- 32) Franklin, T. R., Jagannathan, K., Spilka, N. H., Keyser, H., Rao, H., Ely, A. V., ... & Wetherill, R. R. (2021). Smoking-induced craving relief relates to increased DLPFC-striatal coupling in nicotine-dependent women. *Drug and alcohol dependence*, 221, 108593.
- 33) Fregni, F., Marcolin, M. A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D. O., Rosa, M., Rigonatti, S. P., Camprodon, J., Walpoth, M., et al. (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(6), 641–654.
- 34) Gaznick, N., Tranel, D., McNutt, A., & Bechara, A. (2014). Basal ganglia plus insula damage yields stronger disruption of smoking addiction than basal ganglia damage alone. *nicotine & tobacco research*, 16(4), 445–453.
- 35) Ghahremani, D. G., Pochon, J.-B., Perez Diaz, M., Tyndale, R. F., Dean, A. C., & London, E. D. (2021). Functional connectivity of the anterior insula during withdrawal from cigarette smoking. *Neuropsychopharmacology*, 46(12), 2083–2089.
- 36) Gilman, J. M., Radoman, M., Schuster, R. M., Pachas, G., Azzouz, N., Fava, M., & Evins, A. E. (2018). Anterior insula activation during inhibition to smoking cues is associated with ability to maintain tobacco abstinence. *Addictive behaviors reports*, 7, 40–46.
- 37) Gómez-Coronado, N., Walker, A. J., Berk, M., & Dodd, S. (2018). Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(2), 235–258.
- 38) Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., ... & Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human brain mapping*, 19(4), 224–247.

BIBLIOGRAFÍA

- 39) Hartmann-Boyce, J., Chepkin, S. C., Ye, W., Bullen, C., & Lancaster, T. (2018). Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*, (5).
- 40) Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K.-O. (1991). The fagerström test for nicotine dependence: A revision of the fagerstrom tolerance questionnaire. *British journal of addiction*, 86(9), 1119–1127.
- 41) Hughes, J. R. (1999). Comorbidity and smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 1(Suppl_2), S149–S152.
- 42) Janes, A. C., Farmer, S., Peechatka, A. L., Frederick, B. d. B., & Lukas, S. E. (2015). Insula–dorsal anterior cingulate cortex coupling is associated with enhanced brain reactivity to smoking cues. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1561–1568.
- 43) Janes, A. C., Pizzagalli, D. A., Richardt, S., Frederick, B. d., Chuzi, S., Pachas, G., Culhane, M. A., Holmes, A. J., Fava, M., Evins, A. E., et al. (2010). Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence. *Biological psychiatry*, 67(8), 722–729.
- 44) Jarvik, M. E., Madsen, D. C., Olmstead, R. E., Iwamoto-Schaap, P. N., Elins, J. L., & Benowitz, N. L. (2000). Nicotine blood levels and subjective craving for cigarettes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66(3), 553–558.
- 45) Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2), 825–841. Jenkinson, M. (2003). Fast, automated, N-dimensional phase-unwrapping algorithm. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 49(1), 193–197.
- 46) Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, 62(2), 782–790.
- 47) Jenkinson, M., Pechaud, M., Smith, S., et al. (2005). Bet2: Mr-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. *Eleventh annual meeting of the organization for human brain mapping*, 17(3), 167.
- 48) Jiménez-Ruiz, C., Berlin, I., & Hering, T. (2009). Varenicline: A novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs*, 69(10), 1319–1338.
- 49) Johann, M., Wiegand, R., Kharraz, A., Bobbe, G., Sommer, G., Hajak, G., Wodarz, N., & Eichhammer, P. (2003). Transcranial magnetic stimulation for nicotine dependence. *Psychiatrische Praxis*, 30, S129–31.
- 50) Jordan, C. J., & Xi, Z.-X. (2018). Discovery and development of varenicline for smoking cessation. *Expert opinion on drug discovery*, 13(7), 671–683.
- 51) Jordan, T., Apostol, M. R., Nomi, J., & Petersen, N. (2024). Unraveling neural complexity: Exploring brain entropy to yield mechanistic insight in neuromodulation therapies for tobacco use disorder. *Imaging Neuroscience*, 2, 1–17.
- 52) Joutsa, J., Moussawi, K., Siddiqi, S. H., Abdolahi, A., Drew, W., Cohen, A. L., Ross, T. J., Deshpande, H. U., Wang,

BIBLIOGRAFÍA

- 53) Jung, J., Ralph, M. A. L., & Jackson, R. L. (2022). Subregions of DLPFC display graded yet distinct structural and functional connectivity. *Journal of Neuroscience*, 42(15), 3241-3252.
- 54) H. Z., Bruss, J., et al. (2022). Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nature medicine*, 28(6), 1249–1255.
- 55) Kassambara, A. (2020). Package 'rstatix'. R topics documented.
- 56) Koegelenberg, C. F., Noor, F., Bateman, E. D., van Zyl-Smit, R. N., Bruning, A., O'Brien, J. A., Smith, C., Abdool-Gaffar, M. S., Emanuel, S., Esterhuizen, T. M., et al. (2014). Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: A randomized clinical trial. *Jama*, 312(2), 155–161.
- 57) Kozel, F. A., Nahas, Z., deBrux, C., Molloy, M., Lorberbaum, J. P., Bohning, D., Risch, S. C., & George, M. S. (2000). How coil–cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(3), 376–384.
- 58) Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The phq-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, 16(9), 606–613.
- 59) Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2016). Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learning & memory*, 23(10), 515-533.
- 60) Lecrubier, Y., Sheehan, D. V., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. H., Janavs, J., & Dunbar, G. C. (1997). The mini international neuropsychiatric interview (mini). a short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the cidi. *European psychiatry*, 12(5), 224–231.
- 61) Li, X., Du, L., Sahlem, G. L., Badran, B. W., Henderson, S., & George, M. S. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. *Drug and alcohol dependence*, 174, 98–105.
- 62) Li, X., Hartwell, K. J., Henderson, S., Badran, B. W., Brady, K. T., & George, M. S. (2020). Two weeks of image-guided left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation improves smoking cessation: A double-blind, sham-controlled, randomized clinical trial. *Brain stimulation*, 13(5), 1271–1279.
- 63) Li, X., Hartwell, K. J., Owens, M., LeMatty, T., Borckardt, J. J., Hanlon, C. A., Brady, K. T., & George, M. S. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biological psychiatry*, 73(8), 714–720.
- 64) Li, Y., Yuan, K., Guan, Y., Cheng, J., Bi, Y., Shi, S., Xue, T., Lu, X., Qin, W., Yu, D., et al. (2017). The implication of salience network abnormalities in young male adult smokers. *Brain imaging and behavior*, 11(4), 943–953. Maclean, A. W., Fekken, G. C., Saskin, P., & Knowles, J. B. (1992). Psychometric evaluation of the stanford sleepiness scale. *Journal of Sleep Research*, 1(1), 35–39.

BIBLIOGRAFÍA

- 65) McCalley, D. M., Sanderson, L. L., Dowdle, L. T., Padula, C. B., Siddiqi, S. H., Ellard, K. K., & Taylor, J. J. (2025). Illuminating posterior targets for transcranial magnetic stimulation beyond the prefrontal cortex. *Nature Mental Health*, 3(8), 859-869.
- 66) Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure and function*, 214(5), 655-667.
- 67) Morales, A. M., Ghahremani, D., Kohno, M., Hellemann, G. S., & London, E. D. (2014). Cigarette exposure, dependence, and craving are related to insula thickness in young adult smokers. *Neuropsychopharmacology*, 39(8), 1816-1822.
- 68) Moran-Santa Maria, M. M., Hartwell, K. J., Hanlon, C. A., Canterberry, M., Lematty, T., Owens, M., Brady, K. T., & George, M. S. (2015). Right anterior insula connectivity is important for cue-induced craving in nicotine-dependent smokers. *Addiction biology*, 20(2), 407-414.
- 69) Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 315(5811), 531-534.
- 70) Nomi, J. S., Bolt, T. S., Ezie, C. C., Uddin, L. Q., & Heller, A. S. (2017). Moment-to-moment bold signal variability reflects regional changes in neural flexibility across the lifespan. *Journal of Neuroscience*, 37(22), 5539-5548.
- 71) Nomi, J. S., Farrant, K., Damaraju, E., Rachakonda, S., Calhoun, V. D., & Uddin, L. Q. (2016). Dynamic functional network connectivity reveals unique and overlapping profiles of insula subdivisions. *Human brain mapping*, 37(5), 1770-1787.
- 72) Pallanti, S., Cantisani, A., Grassi, G., Antonini, S., Cecchelli, C., Burian, J., Cauli, G., & Quercioli, L. (2012). Rtms age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: A mini-review. *CNS spectrums*, 17(1), 24-30.
- 73) Petersen, N., Apostol, M. R., Jordan, T., Ngo, T. D. P., Kearley, N. W., London, E. D., & Leuchter, A. F. (2025). Comparing neuromodulation targets to reduce cigarette craving and withdrawal: A randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 1-8.
- 74) Pettoruso, M., Martinotti, G., Santacroce, R., Montemitro, C., Fanella, F., Di Giannantonio, M., & rTMS stimulation group. (2019). Rtms reduces psychopathological burden and cocaine consumption in treatment-seeking subjects with cocaine use disorder: An open label, feasibility study. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 621.
- 75) Prikryl, R., Ustohal, L., Kucerova, H. P., Kasperek, T., Jarkovsky, J., Hublova, V., Vrzalova, M., & Ceskova, E. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 49, 30-35.
- 76) Pripfl, J., Tomova, L., Rieckens, I., & Lamm, C. (2014). Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and eeg delta power. *Brain stimulation*, 7(2), 226-233.

BIBLIOGRAFÍA

- 77) Rakesh, G., Adams, T. G., Morey, R. A., Alcorn III, J. L., Khanal, R., Su, A. E., Himelhoch, S. S., & Rush, C. R. (2024). Intermittent theta burst stimulation and functional connectivity in people living with hiv/aids who smoke tobacco cigarettes: A preliminary pilot study. *Frontiers in psychiatry*, 15, 1315854.
- 78) RStudio Team. (2023). RStudio: Integrated Development Environment for R [Version 2023.06.0+421]. <https://posit.co/products/open-source/rstudio/>
- 79) Sheffer, C. E., Bickel, W. K., Brandon, T. H., Franck, C. T., Deen, D., Panissidi, L., Abdali, S. A., Pittman, J. C., Lun-den, S. E., Prashad, N., et al. (2018). Preventing relapse to smoking with transcranial magnetic stimulation: Feasibility and potential efficacy. *Drug and alcohol dependence*, 182, 8–18.
- 80) Shevorykin, A., Carl, E., Mahoney, M. C., Hanlon, C. A., Liskiewicz, A., Rivard, C., Alberico, R., Belal, A., Ben-sch, L., Vantucci, D., et al. (2022). Transcranial magnetic stimulation for longterm smoking cessation: Pre-liminary examination of delay discounting as a therapeutic target and the effects of intensity and duration. *Frontiers in human neuroscience*, 16, 920383.
- 81) Shiffman, S. M., & Jarvik, M. E. (1976). Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence. *Psychopharmacology*, 50(1), 35–39.
- 82) Singh, B., Petersen, J., Miatke, A., Dumuid, D., Szeto, K., Dankiw, K. A., ... & Maher, C. (2026). Exercise-based interventions for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*, 101138.
- 83) Sjoberg, D. D., Whiting, K., Curry, M., Lavery, J. A., & Larmarange, J. (2021). Reproducible summary tables with the gtsummary package. *The R journal*, 13(1), 570–580.
- 84) Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., et al. (2004). Advances in functional and structural mr image analysis and implementation as fsl. *Neuroimage*, 23, S208–S219.
- 85) Speilberger, C. D., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists.
- 86) Stoeckel, L. E., Chai, X. J., Zhang, J., Whitfield-Gabrieli, S., & Evins, A. E. (2016). Lower gray matter density and functional connectivity in the anterior insula in smokers compared with never smokers. *Addiction biology*, 21(4), 972–981.
- 87) Su, H., Liu, Y., Yin, D., Chen, T., Li, X., Zhong, N., Jiang, H., Wang, J., Du, J., Xiao, K., et al. (2020). Neuroplastic changes in resting-state functional connectivity after rtms intervention for methamphetamine craving. *Neuropharmacology*, 175, 108177.
- 88) Suner-Soler, R., Grau, A., Gras, M. E., Font-Mayolas, S., Silva, Y., Dávalos, A., Cruz, V., Rodrigo, J., & Serena, J. (2012). Smoking cessation 1 year poststroke and damage to the insular cortex. *Stroke*, 43(1), 131–136.

BIBLIOGRAFÍA

- 89) Sutherland, M. T., Carroll, A. J., Salmeron, B. J., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2013). Insula's functional connectivity with ventromedial prefrontal cortex mediates the impact of trait alexithymia on state tobacco craving. *Psychopharmacology*, 228(1), 143–155.
- 90) Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature reviews neuroscience*, 16(1), 55-61.
- 91) Uddin, L. Q., Kinnison, J., Pessoa, L., & Anderson, M. L. (2014). Beyond the tripartite cognition–emotion–interoception model of the human insular cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 26(1), 16-27.
- 92) Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of clinical neurophysiology*, 34(4), 300–306.
- 93) Upton, S., Brown, A. A., Ithman, M., Newman-Norlund, R., Sahlem, G., Prisciandaro, J. J., McClure, E. A., & Froeliger, B. (2023). Effects of hyperdirect pathway theta burst transcranial magnetic stimulation on inhibitory control, craving, and smoking in adults with nicotine dependence: A double-blind, randomized crossover trial. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 8(11), 1156–1165.
- 94) Vellappally, S., Fiala, Z., Smejkalová, J., Jacob, V., & Somanathan, R. (2007). Smoking related systemic and oral diseases. *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-*, 50(3), 161.
- 95) Vogeler, T., McClain, C., & Evoy, K. E. (2016). Combination bupropion sr and varenicline for smoking cessation: A systematic review. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 42(2), 129–139.
- 96) Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The panas scales. *Journal of personality and social psychology*, 54(6), 1063.
- 97) WHO. (2019). Who global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. World Health Organization. Wilcox, C. E., Calhoun, V. D., Rachakonda, S., Claus, E. D., Littlewood, R. A., Mickey, J., Arenella, P. B., & Hutchison, K. E. (2017). Functional network connectivity predicts treatment outcome during treatment of nicotine use disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 265, 45–53.
- 98) Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*, 92, 381–397.
- 99) Zanchi, D., Brody, A. L., Montandon, M.-L., Kopel, R., Emmert, K., Preti, M. G., Van De Ville, D., & Haller, S. (2015). Cigarette smoking leads to persistent and dose-dependent alterations of brain activity and connectivity in anterior insula and anterior cingulate. *Addiction biology*, 20(6), 1033–1041.
- 100) Zangen, A., Moshe, H., Martinez, D., Barnea-Ygaël, N., Vapnik, T., Bystritsky, A., Duffy, W., Toder, D., Casuto, L., Grosz, M. L., et al. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: A pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. *World Psychiatry*, 20(3), 397–404.
- 101) Zhou, S., Xiao, D., Peng, P., Wang, S.-K., Liu, Z., Qin, H.-Y., Li, S.-S., & Wang, C. (2017). Effect of smoking on resting-state functional connectivity in smokers: A fmri study. *Respirology*, 22(6), 1118–1124.