

Efectos de la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) sobre el consumo de tabaco, la motivación y la autoeficacia para dejar de fumar

Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on tobacco use, motivation and self-efficacy to quit smoking

Marta Rebull-Monje*, Marien Gadea-Domenech*, Pilar López-Ruíz** y Raúl Espert-Tortajada**

* Departamento de Psicobiología, Facultat de Psicologia, Universitat de València. España

**Unidad de Neuropsicología (Servicio de Neurología). Hospital Clínico Universitario (Valencia). España

ORCID Marien Gadea-Domenech: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6876>

ORCID Pilar López-Ruíz: <https://orcid.org/0000-0002-5932-665X>

ORCID Raúl Espert-Tortajada: <https://orcid.org/0000-0001-9734-910X>

Recibido: 16/02/2024 · Aceptado: 25/02/2024

Cómo citar este artículo/citation: Marta Rebull-Monje, Marien Gadea-Domenech, Pilar López-Ruíz y Raúl Espert-Tortajada (2024). Efectos de la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) sobre el consumo de tabaco, la motivación y la autoeficacia para dejar de fumar. *Revista Española de Drogodependencias*, 49(1), 31-57. <https://doi.org/10.54108/10074>

— Correspondencia: _____
Raúl Espert
Email: raul.espert@uv.es



Resumen

Estudios recientes de estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS), aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), han demostrado que pueden reducir el craving y el consumo de tabaco. Sin embargo, existen pocas investigaciones que hayan evaluado los efectos del tDCS sobre la motivación y la autoeficacia para dejar de fumar. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la tDCS sobre el patrón de consumo, la motivación y la autoeficacia percibida para dejar de fumar en 16 personas con Trastorno por Consumo de Tabaco (TCT). Se utilizó un diseño de series temporales con replicación intrasujeto ABAB. El tratamiento consistió en la aplicación de 10 sesiones repetidas de tDCS a 1.5 mA durante 20 minutos sobre la CPFDL (cátodo F3 y ánodo F4), una sesión diaria durante dos semanas (lunes a viernes). Tras una fase de descanso de un mes, se replicó el tratamiento intrasujeto en idénticas condiciones. La intervención completa duró nueve semanas y fue completada por 10 participantes. Los resultados mostraron una reducción significativa en la dependencia a la nicotina, el número de cigarrillos fumados y los niveles de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado. Además, observamos una mejora significativa en la motivación y la autoeficacia percibida para dejar de fumar. Estos hallazgos sugieren que el tDCS, aplicado sobre la CPFDL, puede ser una técnica efectiva para usar como terapia coadyuvante a otras estrategias farmacológicas y/o psicológicas empleadas en las Unidades de Conductas Adictivas (UCAs), u otros centros de atención a las drogodependencias. Sin embargo, se necesitan más estudios que investiguen la interacción entre los efectos de la nicotina y el tDCS para encontrar la estrategia óptima de tratamiento.

Palabras clave

Trastorno por consumo de tabaco (TCT); dejar de fumar; motivación; autoeficacia; tDCS; CPFDL.

Abstract

Recent studies of transcranial direct current stimulation (tDCS), applied to the dorsolateral prefrontal cortex (CPFDL), have shown that they can reduce craving and smoking. However, there is little research that has evaluated the effects of tDCS on motivation and self-efficacy to quit smoking. The objective of this study was to evaluate the effects of tDCS on the pattern of consumption, motivation and perceived self-efficacy to quit smoking in 16 people with Tobacco Use Disorder (TUD). A time series design with intrasubject ABAB replication was used. The treatment consisted of applying 10 repeated sessions of tDCS at 1.5 mA for 20 minutes on the CPFDL (cathode F3 and anode F4), one daily session for two weeks (Monday to Friday). After a one-month rest phase, the intra-subject treatment was replicated under identical conditions. The entire intervention lasted nine weeks and was completed by 10 participants. The results showed a significant reduction in nicotine dependence, the number of cigarettes smoked and the levels of carbon monoxide (CO) in the exhaled air. Furthermore, we observed a significant improvement in motivation and perceived self-efficacy to quit smoking. These findings suggest that the tDCS, applied on the CPFDL, may be an effective technique to use as adjunctive therapy to other pharmacological and / or psychological strategies used in the Addictive Behavior Units, or other drug addiction care centers. However, more studies are needed to investigate the interaction between the effects of nicotine and tDCS to find the optimal treatment strategy.

Keywords

Tobacco use disorder (TUD); quit smoking; motivation; self-efficacy; tDCS; DLPPFC.



INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es una de las primeras causas mundiales prevenibles de enfermedades y muertes prematuras, representa una epidemia mundial con más de 8 millones de muertes cada año y es un problema de salud pública (Organización Mundial de la Salud, 2023). Dejar de fumar no es fácil, la nicotina es la base farmacológica de la adicción y su dependencia desencadena una serie de cambios biológicos, cognitivos y conductuales. Según el DSM-V, el Trastorno por Consumo de Tabaco (TCT) es un patrón problemático de consumo que se caracteriza por presentar una búsqueda compulsiva del tabaco para fumarlo, con una pérdida del control en la limitación del consumo y una aparición de un estado emocional negativo en el momento en que se deja de fumar, lo que conduce a una alteración crónica de recaída (American Psychiatric Association, 2013; Koob y Volkow, 2016). Hay claras evidencias de su potencial adictivo, como el hecho de que muchos fumadores intentan dejar de fumar, pero les resulta muy complicado conseguirlo, a pesar de conocer sus efectos nocivos para la salud. Estudios anteriores indican que los fumadores necesitan 4 o más intentos para lograr la abstinencia prolongada (Giovino, Henningfield, Tomar, Escobedo y Slade, 2005).

Existen varias estrategias para dejar de fumar que se pueden combinar: la terapia cognitivo conductual, los tratamientos de sustitución de la nicotina (chicles, parches, spray nasal, inhalador bucal o pastillas de nicotina) y los tratamientos farmacológicos como el Bupropion y la Varenicliná (Zawertailo et al., 2022; Zhang et al., 2023). Dichos tratamientos han demostrado ser eficaces para dejar de fumar respecto al grupo placebo, pero la recaída sigue siendo un fenómeno muy frecuente (Barrueco, Hernández y Torrecilla, 2009). La

mayoría de los fumadores que dejan de fumar con la ayuda de fármacos y psicoterapia recaen en el período medio de un año (Szasz, Szentagotai y Hofmann, 2012). A pesar de que los tratamientos farmacológicos muestran efectos prometedores en el tratamiento de la adicción, su mecanismo de acción sobre los receptores es inespecífico, y no pueden alcanzar una intervención localizada. Por lo tanto, es importante estudiar nuevas técnicas alternativas para el tratamiento del TCT que puedan mejorar los resultados terapéuticos, dado que el porcentaje de tasas de éxito a largo plazo es muy bajo en personas que intentan dejar de fumar (Chawla y Garrison, 2018).

La estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS), del inglés *Transcranial Direct Current Stimulation*, es una técnica de neuromodulación que aplica una pequeña corriente eléctrica continua (1-2 mA) sobre un área específica del cerebro, a través de unos electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Tiene dos polos, la corriente que fluye desde el cátodo hasta el ánodo provoca un efecto inhibitorio en el área estimulada, mientras que la corriente que va desde el ánodo al cátodo es excitatoria. El lugar de aplicación de los electrodos y la dirección de la corriente dependerá del sustrato neurofisiológico de la patología que se quiera tratar. Entre sus ventajas destaca que es una técnica no invasiva, económica, segura y fácil de aplicar. No produce efectos secundarios serios, solamente un ligero picor en el cuero cabelludo y raramente se han documentado pequeñas lesiones cutáneas o efectos conductuales (11 casos de hipomanía en personas con depresión unipolar o bipolar) (Antal et al., 2017; Matsomoto y Ugawa, 2017). Debido a sus cualidades y características, el tDCS es una técnica con un potencial muy prometedor que merece la pena explorar.



El mecanismo neurofisiológico del tDCS sobre las estructuras cerebrales no está del todo claro, pero su efecto primario se basa en que la aplicación de la corriente eléctrica modifica los potenciales de acción de las membranas neuronales, provocando una despolarización o hiperpolarización, lo que repercute en la plasticidad cerebral dependiente del glutamato y la reducción de la neurotransmisión gabaérgica (Filmer, Dux y Mattingley, 2014; Espert y López, 2018). Los estudios de neuroimagen funcional en pacientes con adicciones señalan que la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) es significativamente disfuncional frente al grupo control, presentando una hipoperfusión o hipometabolismo en dicha área (Goldstein y Volkow, 2012; Parvaz et al., 2022). El objetivo del tDCS en el tratamiento de los trastornos adictivos es modular la excitabilidad cortical y mejorar la actividad de circuitos neuronales asociados con el control cognitivo y el craving para reducir los problemas que conlleva la adicción (Zhao et al., 2017). De ahí que el uso del tDCS en el tratamiento de los trastornos adictivos se justifique por su papel importante en la regulación de los mecanismos de control inhibitorio y recompensa (circuitos dopaminérgicos), que se encuentran disfuncionales en pacientes con dicho trastorno. Además, se cree que la plasticidad sináptica dependiente de calcio de las neuronas glutamatérgicas tiene un papel clave en el mecanismo de acción del tDCS, ya que el bloqueo de los receptores de NMDA disminuye el efecto del tDCS (Liebetanz, Nitsche, Tergau y Paulus, 2002; Nitsche et al., 2003).

La CPF DL está involucrada en el TCT junto con una compleja red cerebral que incluye la amígdala y la corteza prefrontal medial. Concretamente, la CPF DL está implicada en el proceso de la toma de decisiones de riesgo en personas con TCT, por lo tanto, parece tener un papel clave en este trastorno y es una

buena diana para el tDCS. Estudios anteriores con tDCS sobre la CPF DL han mostrado resultados prometedores en la reducción del craving y el consumo de tabaco (Fregni et al., 2008; Boggio et al., 2009; Falcone et al. 2016; Fecteau et al., 2014; Perri y Perrota, 2021). En concreto, el estudio de Boggio et al., (2009), demostró un efecto acumulativo de las sesiones de tDCS sobre la conducta adictiva al tabaco con el ánodo situado sobre la CPF DL izquierda y el cátodo sobre la zona homónima derecha, con una disminución del 30% del número de cigarrillos fumados. Por otro lado, Fecteau et al. (2014) comprobaron que 5 sesiones con el ánodo colocado sobre la CPF DL derecha y el cátodo sobre la CPF DL izquierda, reducían el craving y la cantidad de cigarrillos fumados hasta al menos 4 días después de la última sesión de tDCS. Como la CPF DL se ha relacionado con las funciones ejecutivas y la atribución de la saliencia a los estímulos, estos autores hipotizaron que uno de los efectos positivos del tDCS sobre la dependencia nicotínica es que se controla mejor el comportamiento impulsivo y de riesgo, lo que permite tomar decisiones más funcionales relacionadas con la conducta de fumar, en otras palabras, los fumadores ganan un mayor autocontrol.

Existen estudios de Resonancia Magnética Funcional (RMf) que han demostrado cambios generalizados de conectividad tras la aplicación de tDCS, debido a que la CPF DL está ampliamente conectada, estructural y funcionalmente, con otras áreas del cerebro. Por ello, otra hipótesis alternativa es que el tDCS altera la conectividad funcional entre la CPF DL y otras regiones cerebrales implicadas en el proceso adictivo, lo que significaría que el tDCS no solo tiene efectos locales, sino que también produce cambios en red relacionados con el conectoma humano (Fox et al., 2014).



En ese sentido, Yang et al. (2017) evidenciaron con su estudio de neuroimagen que hay una relación directa entre la activación de la CPFDL izquierda provocada por la dependencia nicotínica y el tDCS que altera la respuesta. También demostraron que el acoplamiento entre la CPFDL y el giro parahipocampal del hipocampo correlacionan con los cambios en el craving de los participantes, incluso en estado de reposo tras el tDCS. Estos resultados sugieren que el tDCS puede ayudar a los fumadores a regular la memoria involuntaria en la recuperación y apoya la utilización del tDCS en el tratamiento coadyuvante de la adicción a la nicotina. Otro ejemplo sería la investigación realizada por Mondino et al., (2018), que evaluó el efecto del tDCS sobre la conducta de fumar, el craving y la reactividad cerebral a las señales de fumar mediante RMf. Tras aplicar 10 sesiones de tDCS activas o simuladas de forma aleatoria con el ánodo sobre la CPFDL derecha y el cátodo sobre la región occipital izquierda a pacientes con TCT, observaron una disminución significativa del craving y una mayor reactividad cerebral a las señales de fumar dentro del cíngulo posterior derecho. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas respecto al número de cigarrillos consumidos autoinformado y el monóxido de carbono exhalado durante un mes.

Una revisión de 32 estudios clínicos publicados en Pubmed acerca del tDCS aplicado a la adicción y craving apuntan que los resultados son más positivos, tanto en una mejora de la calidad de vida como en puntuaciones de craving, en los grupos que han recibido la neuromodulación con tDCS respecto al grupo placebo (tDCS simulado) (Klauss et al., 2014; Batista, Klauss, Fregni, Nitsche y Nakamura-Palacios, 2015). En efecto, Lafaucheur et al., (2017) afirman que la terapia de neuromodulación cerebral para los trastornos

por consumo de sustancias mediante tDCS en la CPFDL (cátodo en frontal izquierdo y ánodo en el lado derecho) ha alcanzado un nivel de evidencia B, lo que significa que es probablemente eficaz. Este nivel de eficacia en el campo de las adicciones se mantiene en el metaanálisis secundario y guía clínica para el uso de la TDCS en trastornos neurológicos y psiquiátricos publicada por Fregni et al. (2021), así como en las guías de práctica clínica de la TDCS en psiquiatría de Sreeraj, Arumugham y Venkatasubramanian (2023). Estos hallazgos sugirieron que la tDCS que modula la actividad de DLPFC puede ser una opción eficaz para disminuir los síntomas de dependencia del tabaquismo del individuo. Todos estos hallazgos sugieren que la tDCS aplicada sobre la CPFDL puede ser una técnica efectiva como terapia coadyuvante para ayudar a dejar de fumar (Espert, Rebull y Gadea, 2021).

El presente estudio tiene como objetivo general evaluar los efectos de las sesiones repetidas de la neuromodulación tDCS en personas con TCT según el DSM-V (APA, 2013). Para ello se ha propuesto un diseño de series temporales con cuatro fases A-B-A-B (A: dos líneas base y B: dos fases de tratamiento) y replicación intrasujeto. A través de las fases se miden una serie de variables dependientes en distintos tiempos pre y post tratamiento.

MÉTODO

Participantes

La muestra incluyó un total de 16 participantes (12 mujeres y 4 hombres) de entre 28 y 66 años (Media 48.56, SD 12.19) y con un tiempo fumando de entre 12 y 50 años (Media 28.63, SD 11.43). De esta muestra, 10 participantes completaron todo el diseño ex-



perimental (9 semanas consecutivas), mientras que el total de 16 completaron las primeras 3 semanas. Los criterios de inclusión del estudio fueron: ser mayor de edad, cumplir los criterios del Trastorno por Consumo de Tabaco del DSM-V (APA, 2013) y haber firmado los consentimientos informados. Los criterios de exclusión fueron: estar embarazada, tener una enfermedad clínica o psiquiátrica importante, tener colocado algún implante metálico en el cerebro o cráneo, haber tenido un ictus con colocación de *stent* cerebral o en arterias carótidas, sensibilidad dermatológica por dermatitis atópica, llevar marcapasos, daño neurológico o intervención neuroquirúrgica, epilepsia o episodios de convulsiones y traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia.

Variables dependientes e instrumentos de evaluación utilizados

- *Motivación para dejar de fumar.* La motivación se evaluó también con varias pruebas. Por una parte, mediante el Cuestionario de estadios de cambio (Prochaska y Diclemente, 1993). Es una prueba de 4 preguntas con dos alternativas para evaluar la fase de preparación al cambio según el Modelo Transteórico de Cambio de Prochaska y Diclemente (1983), con un buen valor predictivo del nivel de motivación para dejar de fumar. Clasifica a cada sujeto en una de tres categorías: precontemplación, contemplación y preparación. Por otra parte, se aplicó el Test de Richmond (Richmond, Kehoe y Webster, 1999). Evalúa la motivación para abandonar el consumo de tabaco, consta de 4 ítems con dos o tres alternativas de respuesta. La puntuación total va de 0 a 10, considerándose media y media alta a partir de 7 puntos. La motivación alta tiene un valor predictivo de éxito. Finalmente, la motivación también se evaluó mediante la Escala para evaluar la voluntad para dejar de fumar (Abrams y Biener, 1992). Prueba con 10 alternativas que evalúa de forma directa la motivación para dejar de fumar; se debe elegir la alternativa que mejor se adecue a la voluntad para dejar de fumar en ese momento. El 0 es la mínima voluntad para dejar de fumar y el 10 la máxima.
- *Autoeficacia percibida.* Esta variable se evaluó mediante el Cuestionario de resistencia de la urgencia a fumar (Baer y Lichtenstein, 1988). Evalúa la percepción de eficacia respecto a la habilidad para evitar fumar en 14 situaciones, que son frecuentes para cualquier fumador en una escala de 0 a 10. Los valores totales varían desde el 0 al 140.
- *Dependencia de la Nicotina.* Se evaluó mediante dos pruebas. Por una parte, el Test de Fagerström de Dependencia de la Nicotina (FTDN) (Heatherton, Kozlowski, Frecker y Fagerström, 1991) que está compuesto por 6 ítems con dos o cuatro alternativas de respuesta y cuya puntuación oscila entre 0 y 10. Se considera un alto grado de dependencia nicotínica a partir de 6 o más puntos, aunque puntuaciones bajas no indican necesariamente un bajo grado de dependencia. Ha demostrado una gran correlación con los marcadores bioquímicos de niveles de nicotina en sangre. Por otra, la dependencia también se evaluó mediante el Índice de la dureza de fumar de Heatherton (Heatherton et al., 1991). Prueba muy breve que tiene en cuenta la utilización de solo dos ítems del FTDN, evaluando la hora a la que se fuma el primer cigarrillo y el número de cigarrillos por día.
- *Nivel de monóxido de carbono (CO) en ppm en el aire espirado.* Para la medida de esta variable de evaluación fisiológica se empleó



un cooxímetro (*Pico +TM Smokerlyzer de Bedfont Scientific Ltd*). La COHb es la sustancia que se produce al combinarse el CO con la hemoglobina y que disminuye el transporte de oxígeno en la sangre, existiendo una correlación lineal entre la COHb en sangre y el CO en el aire espirado.

- *Número de cigarrillos totales fumados cada día*. Para su medida se usó el autorregistro, consistente en una plantilla semanal (lunes a domingo) en la que cada uno de los participantes debían registrar dicha cantidad, durante las semanas indicadas en el diseño experimental (ver más adelante)

Además, con el ánimo de recabar la mayor cantidad posible de información clínica sobre la muestra, se aplicaron también los siguientes instrumentos (nótese que los datos obtenidos mediante estos instrumentos no formaron parte del análisis estadístico posterior): por una parte el *Cuestionario sobre el Hábito de Fumar* (adaptado de Becoña, 1984), que supone una entrevista semi-estructurada para conocer la siguiente información: datos demográficos, historia del consumo de tabaco, consumo actual de tabaco: número de cigarrillos y topografía de fumar, presencia de fumadores en el entorno próximo, intentos previos para dejar de fumar o fumar menos (cuántos, cuánto tiempo y medios), motivos para dejar de fumar, problemas de salud por el tabaco, percepción nociva del tabaco, consumo de otras sustancias y expectativas sobre el tratamiento. Por otra parte, se aplicó el *Cuestionario de Sensaciones Relacionadas con la tDCS* (Antal et al., 2017), que evalúa las posibles sensaciones extrañas o desagradables del paciente tras la aplicación de la técnica tDCS, según cuatro grados de intensidad: ninguna, leve, moderada o fuerte. Además, cuestiona con preguntas semiabiertas cuándo, cuánto y dónde aparecen dichas sensaciones y el nivel de afectación.

Diseño de investigación e hipótesis

La investigación se realizó mediante un diseño experimental de series temporales A-B-A-B, con dos líneas base (A) y dos fases de tratamiento (B) aplicadas por igual a los participantes (ver Figura 1). Se replicó el tratamiento en condiciones idénticas para cada uno de los participantes en el estudio, y también en cada una de las dos fases de tratamiento, con el objetivo de evaluar el efecto de la neuromodulación tDCS con mayor garantía de validez. Con la intención de exponer los datos con mayor claridad, pasaremos a denominar a las distintas fases A1-B1-A2-B2. Como se comentó anteriormente, fueron 10 los sujetos que completaron todo el experimento, es decir, que pasaron por las cuatro fases (A1-B1-A2-B2), con una duración total de 9 semanas, mientras que 16 sujetos completaron la primera fase (A1-B1), con una duración de 3 semanas. La hipótesis general de partida es que el tratamiento tendrá un efecto beneficioso a la hora de modificar la conducta de fumar, disminuyéndola. Dado que la utilización de grupos control que no reciben tratamiento (o que reciben un placebo) resulta problemática en general en investigación clínica, es deseable implementar alternativas que resulten estadísticamente válidas, como el diseño que se estableció en este experimento. Al tratarse de un diseño de cuatro fases, la verificación de la relación causal (de mejora debido al tratamiento, en nuestro caso el tDCS) se establece en la tercera fase de retirada del tratamiento (es decir, en la fase A2, segunda línea base, que se establece después de un periodo de “lavado” sin tratamiento). En este tipo de diseños, cuando el experimentador retira el tratamiento, es esperable que la conducta recupere el nivel previo a la intervención. Este hecho permite inferir hasta qué punto la variable de tratamiento es en efecto la que con-



trola la conducta. Finalmente, al reintroducir el tratamiento (Fase B2) se comprueba de nuevo si se produce el cambio conductual, y, en caso de darse, se refuerza la inferencia de que el agente de cambio es la variable de tratamiento (Bono y Arnau, 2014).

Procedimiento detallado A1-B1-A2-B2 (ver Figura 1)

A1: Primera Línea Base: una semana

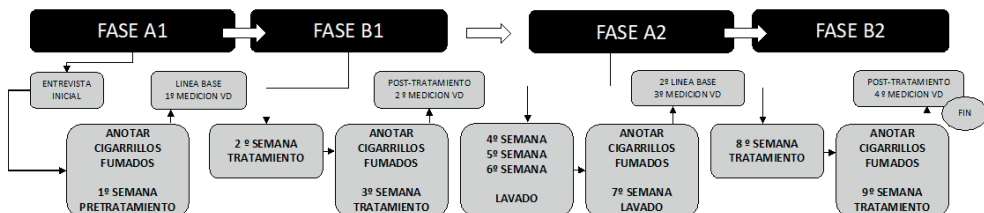
En esta primera fase se implementó una línea base de medida de variables dependientes. El procedimiento se inició con la entrevista semiestructurada: todos los participantes fueron citados y entrevistados de forma individual con el Cuestionario sobre el Hábito de Fumar descrito anteriormente (adaptado de Becoña, 1984), con el objetivo de conocer los datos clínicos-sociodemográficos y el historial-patrón de consumo. Los participantes que cumplían criterios de inclusión firmaron el consentimiento informado y pasaron a cumplimentar el autorregistro del consumo diario de cigarrillos en sus hogares durante una semana. Al final de esa semana volvieron al laboratorio y fueron evaluados en todas las demás variables dependientes mediante los instrumentos descritos anteriormente: estadio de cambio, motivación (test de RICHMOND y escala de

VOLUNTAD), AUTOEFICACIA para dejar de fumar (cuestionario de resistencia a fumar), dependencia nicotínica (tests FAGERSTRÖM y HEATHERTON) y CO en el aire espirado.

B1: Primera Fase de Tratamiento: dos semanas

Los participantes fueron citados para recibir 10 sesiones de tDCS a 1,5 mA durante 20 minutos en la CPFDL (ánodo: F4 derecha; cátodo: F3 izquierda). Recibieron las sesiones a razón de una al día, entre semana (lunes a viernes), y a la misma hora cada día. Las sesiones se aplicaron de forma individual en el laboratorio de Psicobiología de la Universitat de València y siguiendo el protocolo tDCS (ver más adelante). Durante los 20 minutos de neuroestimulación, los participantes estaban cómodamente sentados en un sillón y escucharon música relajante con unos auriculares *plug in-ear*. Además, una vez aplicada la primera sesión de tDCS, cumplimentaron el Cuestionario de Sensaciones Relacionadas con la tDCS, para valorar los posibles efectos adversos de la neuromodulación. Durante la segunda semana completa de esta fase (de lunes a domingo), los participantes cumplimentaron el autorregistro de consumo diario de cigarrillos en sus hogares, al finalizar el día. Tras la finalización del tratamiento, acudieron al laboratorio y se les volvieron a medir las mismas variables dependientes que en la primera línea base.

Figura 1. Diseño de series temporales ABAB, con un total de 9 semanas





A2: Lavado y Segunda Línea Base: cuatro semanas

Se trata de una fase de lavado, en la que se retiró el tratamiento durante cuatro semanas consecutivas. En la cuarta y última semana de descanso (la séptima del experimento), los participantes rellenaron en sus hogares, de nuevo, el autorregistro del número total de cigarrillos fumados cada día de lunes a domingo. Al final de esta fase, los participantes acudieron al laboratorio para cumplimentar por tercera vez todas las medidas de variables dependientes, en una segunda línea base.

B2: Segunda Fase de Tratamiento: dos semanas

En esta fase se reprodujo el procedimiento exacto descrito anteriormente en la Fase B1 de Tratamiento.

Protocolo tDCS

La neuromodulación tDCS fue aplicada a través del dispositivo *TheBrainDriver v2.1.*, dispositivo que cuenta con todas las medidas de seguridad requeridas. La estimulación empezó con una corriente creciente durante 30 segundos hasta alcanzar la potencia seleccionada. El tamaño de los electrodos era una circunferencia de 6 cm de diámetro. Dentro de los electrodos de silicona se insertaron esponjas empapadas con suero fisiológico salino (cloruro de sodio al 0,9% de concentración). Los electrodos se colocaron sobre el cuero cabelludo en el área frontal (cátodo: sobre F3) y (ánodo: sobre F4) según el Sistema Internacional de EEG 10-20 de Jasper (1949), que se corresponde con la neuroestimulación de la CPFDL. Antes de empezar el experimento, todos los participantes leyeron y firmaron de forma preceptiva un documento de consentimiento informado, declaración de

confidencialidad y consideraciones éticas, en el que se describían todas las condiciones técnicas de la TDCS y fases de la investigación. Las instrucciones que se ofrecieron fueron las mismas para todos los participantes.

Consideraciones éticas

Todos los participantes recibieron información previa sobre la investigación, firmaron los documentos de consentimiento informado, el compromiso de confidencialidad y el consentimiento de protocolo tDCS. La información del estudio fue obtenida conservando la confidencialidad investigador-participante. Los datos fueron tratados de forma disociada mediante la asignación de un código de identificación a cada participante, de modo que la información no ha podido asociarse a ninguna persona. El Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universitat de València certificó que este proyecto respetaba los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y que cumplía los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos bioética (número de procedimiento H1549015474557). El estudio se realizó bajo el cumplimiento de las normas éticas y legales vigentes de la Declaración de Helsinki.

Análisis de datos

Todos los análisis estadísticos se realizaron a través del software SPSS (versión 24.0). La variable dependiente categórica “estadio de cambio” se analizó en función de su distribución por proporciones en cada fase de tratamiento por separado, y de manera pre-post, mediante una prueba de Chi-Cuadrado. Las inferencias sobre las variables dependientes “motivación



para dejar de fumar”, “autoeficacia percibida”, “dependencia a la nicotina”, “nivel de CO” y “nº total de cigarrillos fumados en una semana” se analizaron de manera pre-post para cada fase de tratamiento por separado, ya que contaban con un N diferente (16 para el primer tratamiento y 10 para el segundo). La normalidad de la distribución de dichas variables se midió con la prueba Kolmogorov-Smirnov y la prueba Shapiro-Wilk. El contraste de hipótesis para las muestras emparejadas de variables que cumplían el supuesto de normalidad se realizó con la prueba paramétrica t de Student; para las variables que no lo cumplieron se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas. Adicionalmente, para el grupo de 10 participantes que completó todo el diseño, se realizaron las comparaciones emparejadas entre el resultado obtenido después del primer tratamiento B1 y la línea base A2, es decir, los resultados tras el periodo de lavado, para comprobar si se producía con ello una recuperación de la conducta al nivel previo a la intervención, y también la comparación entre ambas líneas base (A2 versus A1) para ratificar que ambas resultaban similares. Los resultados con un p-valor <0.05 fueron considerados significativos. Finalmente, respecto a la variable dependiente número de cigarrillos fumados al día, se realizó un análisis NAP (no solapamiento de pares) en diseño N = 1 (Sanz y García-Vera, 2015) para cada uno de los 10 participantes que completaron el diseño A1 B1 A2 B2.

RESULTADOS

Efectos secundarios del tDCS

Los efectos secundarios informados por los participantes fueron escasos y leves. El efecto secundario más común fue la sensación de

picor (100% de la muestra; 87.5% leve y 12.5% moderado), seguido de una leve sensación de calor (31.25%) y quemazón leve (37.5%). Por último, el 18.7% de la muestra indicó notar un ligero sabor metálico en la boca. Ninguno de los participantes refirió haber sentido ningún tipo de dolor, fatiga, cansancio o mareo provocado por las sesiones de tDCS. El 100% de los participantes informó de que las sensaciones empezaron al inicio de la sesión. En cuanto a su duración, el 31.25% refirió que sólo lo sintió al principio de la sesión, el 50% que se paró hacia la mitad y el 18.75% que cesó casi al final. El 62.5% informó que no le afectaron mucho esas sensaciones y el 37.5% que le afectaron muy poco. Finalmente, el 75% afirmaron sentir las sensaciones debajo del electrodo y el 25% de forma localizada.

Efectos terapéuticos del tDCS

Estadios de Cambio

Respecto a la primera fase de tratamiento (B1), en la línea base (A1) el 18,8% de la muestra se situó en el estadio de precontemplación, el 43,8% en contemplación y el 37,5% en estadio de preparación al cambio. Esta variable varió significativamente de manera positiva después del tratamiento, con un 6,3% de participantes en estadio de precontemplación, un 43,8% en contemplación y un 50% en preparación [Chi-Cuadrado (gl 2) = 8.01; $p < .01$]

En la segunda fase de tratamiento (B2), la proporción de participantes en la segunda línea base se repartió en 10% en estadio de precontemplación, 60 % en estadio de contemplación, y 30 % en estadio de preparación al cambio. De nuevo esta variable varió significativamente de manera positiva después del tratamiento, y ya no encontramos ningún participante en estadio



de precontemplación (0%), estando la muestra repartida por igual en los estadios de contemplación (50 %) y de preparación al cambio (50 %) [Chi-Cuadrado (gl 2) = 15.91; $p < .004$].

Como se puede observar, pues, ambas fases del tratamiento tuvieron una incidencia positiva en la motivación al cambio en los participantes. Adicionalmente, cuando se comparan las proporciones tras el tratamiento B1 frente a las proporciones en la línea base A2 (es decir, las proporciones tras el periodo de lavado), se puede observar que la motivación desciende (6.3 – 43.8 – 50 frente a 10-60-30) de manera significativa [Chi-cuadrado (gl 2) = 8.37; $p < .01$], lo cual refuerza la idea de que el tratamiento es beneficioso para estimular la motivación al cambio. Sin embargo, ambas líneas base también resultaron significativamente diferentes [Chi-cuadrado (gl 2) = 6.05; $p < .04$] debido a que en la segunda línea base los participantes se encontraron mayormente en fase de contemplación, mientras que en la primera las proporciones se habían observado más repartidas entre los tres estadios.

Motivación para dejar de fumar

Después de la primera fase de tratamiento (B1) se observaron cambios significativos en la motivación para dejar de fumar en la variable RICHMOND, que resultó mejorada de manera significativa [t (gl 15) = -3.45; $p = .004$]. Después de la segunda fase de tratamiento (B2) la motivación para dejar de fumar también se incrementó significativamente como volvió a indicar la variable RICHMOND [W (nontied 8) = -36; $p < .005$]. Por otra parte, la motivación según la escala VOLUNTAD para dejar de fumar se observó igualmente incrementada de manera significativa, tanto después de la primera fase de tratamiento, B1 [W (nontied 11) = -61; $p < .003$] como después de la segunda fase de tratamiento, B2 [W (nontied 8) = -32; $p < .02$]. Las medias y desviaciones típicas para todas estas medidas se pueden consultar en la Tabla 1. La replicación del tratamiento con similares resultados indicó por tanto que el tDCS resultó beneficioso para mejorar la motivación para dejar de fumar.

Tabla 1. Medias y desviaciones típicas para cada una de las variables dependientes estudiadas

	B1: PRIMERA FASE DE TRATAMIENTO		B2: SEGUNDA FASE DE TRATAMIENTO	
	N = 16		N = 10	
	LÍNEA BASE	POST-TRATAMIENTO	LÍNEA BASE	POST-TRATAMIENTO
DEPENDENCIA				
FAGERSTRÖM	5.13 (2.12)	4.13 (1.9) **	4.60 (2.06)	3.80 (1.68) *
HEATHERTON	3.44 (1.63)	2.50 (1.09) *	2.90 (1.10)	2.30 (0.82) *
MOTIVACIÓN				
RICHMOND	7.13 (1.54)	8.31 (1.53) **	7.50 (1.58)	8.80 (1.39) *
VOLUNTAD	6.50 (1.36)	7.69 (0.70) *	6.70 (1.16)	7.90 (0.73) *
AUTOEFICACIA	71.44 (22.35)	94.75 (21.27) **	89.80 (19.11)	106.80 (13.85) *
COOX	22.44 (11.22)	19.38 (10.97) **	18.80 (11.25)	16.20 (9.07) *
Nº TOT CIGARR	125.75 (63.31)	79.39 (40.70) **	112.80 (59.55)	62.60 (35.35) **

Nota: Medias y desviaciones típicas para cada una de las variables dependientes estudiadas, pre y post tratamiento, separadas por cada una de las dos fases del tratamiento en el diseño ABAB. La dependencia se midió con el test de Fagerström y el de Heatherton, la motivación se midió con el test de Richmond y el test de Voluntad para dejar de fumar. La Autoeficacia se midió con el test de resistencia de la urgencia a fumar. COOX: monóxido de carbono en ppm en el aire espirado. Nº total cigarr: sumatorio de cigarrillos fumados en una semana. Todos los contrastes por pares entre la línea base y el post tratamiento resultaron significativos, (*) = $p < .05$; (**) = $p < .001$



Adicionalmente, para los 10 participantes que completaron el estudio, se realizó la comparación entre el resultado del tratamiento B1 y la línea base A2 (tras el periodo de lavado) que resultó significativa para la variable RICHMOND [W (nontied 7) = 23; $p < .03$], observándose cómo la motivación empeoraba [B1: $X = 8.4$ (SD 1.50), frente a A2: $X = 7.5$ (SD 1.58)]. Por su parte, en la escala para valorar la VOLUNTAD para dejar de fumar también se observó un descenso significativo [W (nontied 6) = 21; $p < .02$] después del periodo de lavado [B1: $X = 7.6$ (SD 0.84), frente a A2: $X = 6.7$ (SD 1.15)]. Todo lo anterior refuerza la idea de que el tratamiento es beneficioso para mejorar la motivación y la voluntad para dejar de fumar, ya que, en su ausencia, se produce un deterioro de la misma. Por último, ambas líneas base no resultaron significativamente distintas ni en la variable RICHMOND [A1: $X = 7.1$ (SD = 1.59), frente a A2: $X = 7.5$ (SD = 1.58)] con un [W (nontied 6) = 14, n.s.], ni en la variable VOLUNTAD [A1: $X = 6.4$ (SD 1.57), frente a A2: $X = 6.7$ (SD = 1.15)], con un [W (nontied 6) = 9, n.s.]. Los datos indican que, en ausencia de tratamiento, los participantes sufren un empeoramiento en su motivación para dejar de fumar (A2 peor que B1), que les hace volver a niveles similares a los iniciales (A2 sin diferencias con A1).

Autoeficacia percibida

Como se puede observar en la Tabla 1, la variable AUTOEFICACIA percibida para dejar de fumar se vio incrementada significativamente tras la primera fase de tratamiento B1 [t (gl 15) = -3.744; $p = .002$], y también tras la segunda fase de tratamiento B2 [t (gl 9) = -5.945; $p = .001$]. La replicación del tratamiento con similares resultados indicó por tanto que el tDCS resultó beneficioso para mejorar la autoeficacia percibida para dejar de fumar.

Respecto a la comparación, para los 10 participantes que completaron el estudio, entre el resultado del tratamiento B1 y la línea base A2 (tras el periodo de lavado), resultó significativa [t (gl 9) = 3.25; $p < .01$], observándose cómo la autoeficacia empeoraba [B1: $X = 101.3$ (SD 22.4), frente a A2: $X = 89.8$ (SD 19)]. El tratamiento, pues, resultó beneficioso para mejorar la autoeficacia percibida para dejar de fumar, ya que, en su ausencia se observó un deterioro de la misma. Sin embargo, en esta variable, la comparación entre las dos líneas base sí que resultó significativa, ya que los participantes mostraron un nivel de autoeficacia percibida ligeramente mayor en la segunda línea base [A1: $X = 74.1$ (SD = 17), frente a A2: $X = 89.8$ (SD = 19)] con un [t (gl 9) = 3.06; $p < .01$]. Los datos indican que, a pesar de que los participantes sufren un empeoramiento en su autoeficacia percibida para dejar de fumar en ausencia de tratamiento (A2 peor que B1), este no es tan acusado como para volver a los niveles iniciales (A2 mejor que A1), lo cual indica la existencia de cierto efecto beneficioso, añadido al tDCS y acumulativo a través de las fases, que no está estrictamente relacionado con el tratamiento.

Dependencia a la nicotina

Después de la primera fase de tratamiento (B1), en la variable FAGERSTRÖM se observó un descenso significativo [t (gl 15) = 4.47, $p = .001$]. Asimismo, el índice de dureza de fumar HEATHERTON descendió significativamente [W (nontied 8) = 36; $p < .005$]. Después de la segunda fase de tratamiento (B2) también se observó un descenso significativo en el nivel de dependencia nicotínica en la variable FAGERSTRÖM [W (nontied 6) = 21; $p < .02$] y en el índice de dureza de fumar HEATHERTON [W (nontied 5) = 15; $p < .05$]. Las medias y desviaciones típicas para todas estas medidas se



pueden consultar en la Tabla 1. La replicación del tratamiento con similares resultados indicó por tanto que el tDCS resultó beneficioso para mejorar la dependencia a la nicotina y la dureza de fumar.

Adicionalmente, para los 10 participantes que completaron el estudio, se realizó la comparación entre el resultado del tratamiento B1 y la línea base A2 (tras el periodo de lavado,) que resultó significativa [W (nontied 6) = -17; $p < .05$], observándose cómo la dependencia a la nicotina sufría un rebote y empeoraba en la variable FAGERSTRÖM [B1: $X = 3.9$ (SD 2.07), frente a A2: $X = 4.6$ (SD 2.06)] lo cual refuerza la idea de que el tratamiento es beneficioso para mejorar la dependencia a la nicotina, ya que, en su ausencia, se produce un aumento de la misma. Sin embargo, en la dureza de fumar medida a través de la variable HEATHERTON no observamos significativamente [W (nontied 4) = -6, n.s.] ese rebote tras el lavado, aunque sí un aumento de la media [B1: $X = 2.6$ (SD 1.07), frente a A2: $X = 2.9$ (SD 1.10)]. Por último, ambas líneas base no resultaron significativamente distintas ni en la variable FAGERSTRÖM [A1: $X = 4.7$ (SD = 2.05), frente a A2: $X = 4.6$ (SD = 2.06)] con un [W (nontied 4) = 2, n.s.], ni en la variable HEATHERTON [A1: $X = 3.4$ (SD 1.34), frente a A2: $X = 2.9$ (SD = 1.10)], con un [W (nontied 4) = 10, n.s.]. Los datos indican que los participantes, en ausencia de tratamiento, sufren un aumento en la dependencia a la nicotina (A2 peor que B1), que les hace volver a niveles similares a los iniciales (A2 sin diferencias con A1).

Nivel de monóxido de carbono (CO) espirado

Respecto a esta variable fisiológica, y tal como se puede consultar en la Tabla 1, observamos a través de la COOXIMETRÍA que se

dio un descenso significativo de los niveles del CO en el aire espirado tras la primera fase del tratamiento B1 [t (gl 15) = -3.43; $p = .004$], y también tras la segunda fase de tratamiento B2 [t (gl 9) = 2.82; $p = .02$]. La replicación del tratamiento con similares resultados indicó por tanto que el tDCS resultó beneficioso para mejorar los niveles de CO espirado.

Respecto a la comparación, para los 10 participantes que completaron el estudio, entre el resultado del tratamiento B1 y la línea base A2 (tras el periodo de lavado), no resultó significativa [t (gl 9) = 0.31; n.s.], manteniéndose al empezar el segundo tratamiento (A2) en niveles similares a los anteriores [B1: $X = 19.1$ (SD 12.6), frente a A2: $X = 18.8$ (SD 11.2)]. Además, la comparación entre las dos líneas base sí que resultó significativa [t (gl 9) = -3.32; $p < .008$] ya que los participantes mostraron mejores niveles de CO en aire espirado en la segunda línea base comparada con la primera [A1: $X = 22.6$ (SD = 13.8), frente a A2: $X = 18.8$ (SD = 11.2)]. Los datos indican la existencia un efecto beneficioso acumulativo a través de las fases, que está relacionado con el tratamiento de tDCS (mejoría de A1 a B1 y de A2 a B2) pero solo en parte, puesto que se evidencia también la existencia de otros factores añadidos no estrictamente relacionados con el tDCS, que han ejercido una influencia positiva (ausencia de empeoramiento de B1 a A2, y mejoría de A1 a A2).

Número total de cigarrillos fumados en una semana

Se realizó el sumatorio del total de cigarrillos fumados por cada participante para cada una de las cuatro semanas de autorregistro (antes y después de cada fase de tratamiento). A partir de los datos en la Tabla 1 se puede observar un descenso significativo en el número



total de cigarrillos fumados tras la primera fase de tratamiento, B1 [t (gl 15) = 5.17; p = .001] y también tras la segunda fase de tratamiento B2 [t (gl 9) = 5.65; p = .001]. La replicación del tratamiento con similares resultados indicó por tanto que el tDCS resultó beneficioso para mejorar la conducta de fumar cigarrillos.

Respecto a la comparación, para los 10 participantes que completaron el estudio, entre el resultado del tratamiento B1 y la línea base A2 (tras el periodo de lavado), sí que resultó significativa [t (gl 9) = -3.2; p < .01], ya que, en ausencia de tratamiento, los participantes volvieron a la conducta de fumar cigarrillos en mayor cantidad [B1: X = 81.3 (SD 45.1), frente a A2: X = 112.8 (SD 59.5)]. Sin embargo, ambas líneas base resultaron también diferentes significativamente [t (gl 9) = -3.33; p < .008], ya que los participantes mostraron un nivel de cigarrillos fumados menor en la segunda línea base [A1: X = 126.9 (SD = 70.1), frente a A2: X = 112.8 (SD 59.5)]. Los datos indican que, a pesar de que los participantes sufren un empeoramiento en la conducta de fumar cigarrillos en ausencia de tratamiento (A2 peor que B1), este no es tan acusado como para volver a los niveles iniciales (A2 mejor que A1), lo cual indica la existencia de cierto efecto beneficioso, añadido al tDCS y acumulativo a través de las fases, que no está estrictamente relacionado con el tratamiento.

Análisis NAP en cuanto a la conducta diaria de fumar

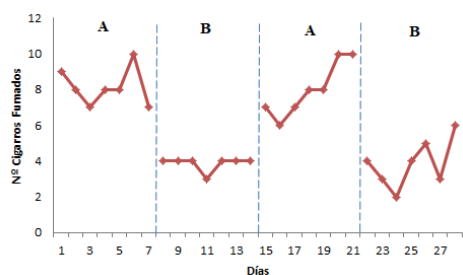
Se realizó un análisis NAP (no solapamiento de pares) en diseño $N = 1$ para cada uno de los 10 participantes que completaron el diseño A1B1A2B2, con la variable dependiente número de cigarrillos fumados al día, durante cada una de las cuatro semanas de autorregistro, con el objetivo de evaluar la magnitud del

cambio terapéutico individualmente. Siguiendo a Parker y Vanest (2009), la proporción de cambio se consideró sin diferencias si era < 66%, con efecto medio si se observaba entre 66% y 92 %, y con efecto grande si se observaba entre 93% y 100%. En las Figuras desde la 2.1 a la 2.10 se puede observar la evolución para cada uno de los participantes, con su NAP respecto a la comparación en cada tratamiento (de A1 a B1, y de A2 a B2), así como acerca de la posibilidad de un rebote de la conducta de fumar tras el lavado (comparación de B1 a A2) y a la comparación entre ambas líneas base (de A1 a A2).

Si resumimos los datos del NAP respecto de los dos tratamientos, hasta 6 participantes mostraron un efecto grande del tratamiento (al 100% en ambas fases), y solo en 1 participante el tratamiento no tuvo efecto en absoluto (NAP menor que 50% en ambas ocasiones). La media alcanzada en el tratamiento B1 por los 10 participantes fue del 82.7%, y en el B2 del 89.8% (por lo tanto, y en general, un efecto del tDCS medio alto). Respecto del efecto rebote, de aumento de la conducta de fumar tras el lavado, observamos que ocurrió al 100% en 5 participantes y al 71% en 1 participante. La media alcanzada en dicho efecto rebote en los 10 participantes fue 68.4%. Esto nos indica que el agente del cambio fue de hecho el tDCS para más de la mitad de la muestra, y en general con un efecto medio. Sin embargo, hasta 7 participantes mostraron un cambio, con efecto grande, en la conducta de fumar, que descendió desde la primera línea base hasta la segunda (media de cambio del 71%) con lo que una vez más observamos la existencia de cierto efecto beneficioso, añadido al tDCS y acumulativo a través de las fases, que no está necesariamente relacionado con el tratamiento.

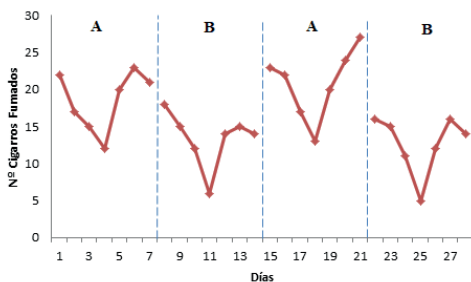


Figura 2.1 Evolución nº cigarras fumados sujeto 1



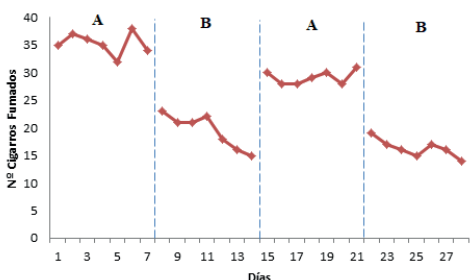
Nota: Frecuencia del número de cigarras fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un periodo de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 1 (sexo: mujer, edad: 47, años fumando: 31). NAP A1-B1 = 100%. NAP A2-B2 = 92%. NAP B1-A2 = 100 %, NAP A1-A2 = 28%.

Figura 2.2 Evolución nº cigarras fumados sujeto 2



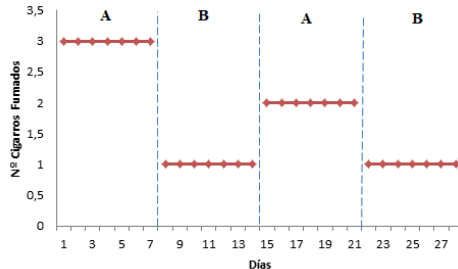
Nota: Frecuencia del número de cigarras fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un periodo de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 2 (sexo: mujer, edad: 46, años fumando: 26). NAP A1-B1 = 21%. NAP A2-B2 = 42%. NAP B1-A2 = 71 %, NAP A1-A2 = 0%.

Figura 2.3 Evolución nº cigarras fumados sujeto 3



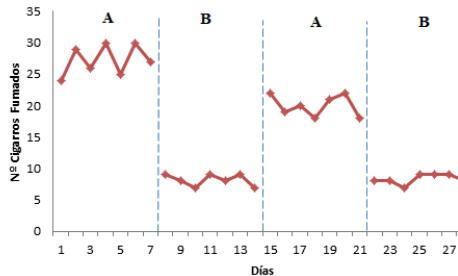
Nota: Frecuencia del número de cigarras fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un periodo de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 3 (sexo: hombre, edad: 66, años fumando:50). NAP A1-B1 = 100%. NAP A2-B2 = 100%. NAP B1-A2 = 100 %, NAP A1-A2 = 100%.

Figura 2.4 Evolución nº cigarras fumados sujeto 4



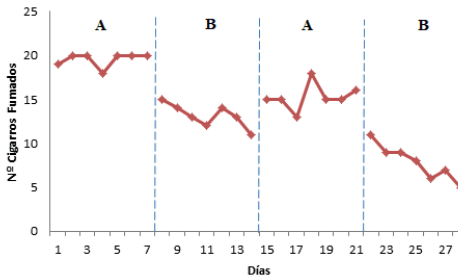
Nota: Frecuencia del número de cigarras fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un periodo de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 4 (sexo: mujer, edad: 59, años fumando:39). NAP A1-B1 = 100%. NAP A2-B2 = 100%. NAP B1-A2 = 100 %, NAP A1-A2 = 100%.

Figura 2.5 Evolución nº cigarras fumados sujeto 5



Nota: Frecuencia del número de cigarras fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un periodo de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 5 (sexo: hombre, edad: 60, años fumando:30). NAP A1-B1 = 100%. NAP A2-B2 = 100%. NAP B1-A2 = 100 %, NAP A1-A2 = 100%.

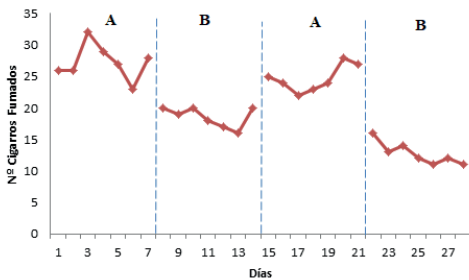
Figura 2.6 Evolución nº cigarras fumados sujeto 6



Nota: Frecuencia del número de cigarras fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un periodo de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 6 (sexo: mujer, edad: 66, años fumando:45). NAP A1-B1 = 100%. NAP A2-B2 = 100%. NAP B1-A2 = 100 %, NAP A1-A2 = 92%.

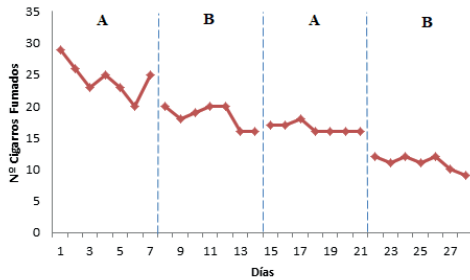


Figura 2.7 Evolución nº cigarros fumados sujeto 7



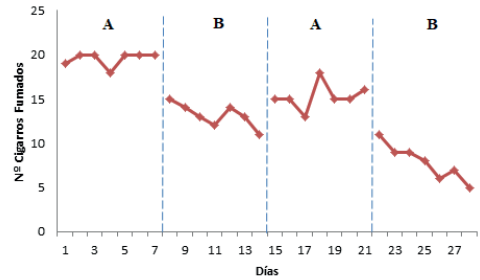
Nota: Frecuencia del número de cigarros fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un período de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 7 (sexo: mujer; edad: 61, años fumando:42). NAP A1-B1 = 100%. NAP A2-B2 = 100%. NAP B1-A2 = 100 %, NAP A1-A2 = 21%.

Figura 2.8 Evolución nº cigarros fumados sujeto 8



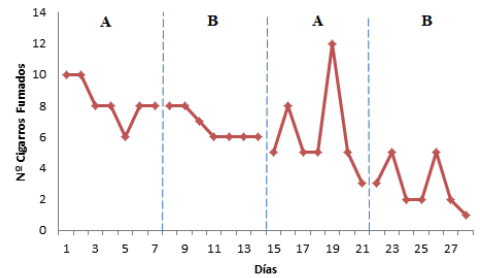
Nota: Frecuencia del número de cigarros fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un período de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 8 (sexo: mujer; edad: 54, años fumando:34). NAP A1-B1 = 78%. NAP A2-B2 = 100%. NAP B1-A2 = 0 %, NAP A1-A2 = 100%.

Figura 2.9 Evolución nº cigarros fumados sujeto 9



Nota: Frecuencia del número de cigarros fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un período de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 9 (sexo: mujer; edad: 29, años fumando:13). NAP A1-B1 = 100%. NAP A2-B2 = 100%. NAP B1-A2 = 28 %, NAP A1-A2 = 100%.

Figura 2.10 Evolución nº cigarros fumados sujeto 10



Nota: Frecuencia del número de cigarros fumados registrados en la 1ª LÍNEA BASE (A1), en la 1ª FASE TRATAMIENTO (B1), en la 2ª LÍNEA BASE (A2) tras un período de descanso de un mes y tras la 2ª FASE TRATAMIENTO (B2) del Sujeto 10 (sexo: mujer; edad: 54, años fumando:12). NAP A1-B1 = 28%. NAP A2-B2 = 64%. NAP B1-A2 = 28%, NAP A1-A2 = 71%.

DISCUSIÓN

El presente estudio tenía como objetivo evaluar los efectos de las sesiones repetidas de neuromodulación tDCS sobre el patrón de consumo de tabaco. A su vez, se pretendía estudiar si el tDCS producía cambios a nivel cognitivo, midiendo las variables de motivación y autoeficacia para dejar de fumar. Según nuestro conocimiento, es la primera vez que se evalúan los efectos del tDCS sobre la variable

autoeficacia para dejar de fumar. Gracias a la bibliografía publicada, sabemos que el tDCS es capaz de disminuir el hábito de consumo, y que la variable motivación puede influir en los efectos del tDCS (Facteau et al., 2014; Boggio et al., 2009; Meng et al., 2014), pero desconocemos si una cuestión tan importante como la autoeficacia puede resultar beneficiada con esta técnica. Este es el primer estudio que evalúa los efectos de 10 sesiones repetidas de tDCS sobre el TCT, con una replicación



intrasujeto del tratamiento en idénticas condiciones. En total, se han aplicado 20 sesiones de 20 minutos (1.5 mA) cada día, de lunes a viernes, a cada persona y con un espacio de un mes de descanso entre cada fase.

En primer lugar, cabe destacar que la mayoría de los participantes mostraron una buena predisposición para dejar de fumar al inicio del estudio, según los estadios de cambio de Prochaska y DiClemente (1993). Las medidas repetidas a través de las diferentes fases del estudio revelan que los participantes evolucionaron positivamente en la predisposición al cambio para modificar la conducta adictiva. Se observó un efecto significativo en el incremento motivacional en ambas fases de tratamiento B1 y B2, y también un efecto significativo de descenso de la motivación después del periodo de lavado, lo que significa que el tDCS podría provocar cambios más profundos de reestructuración cognitiva. En este sentido, creemos que la motivación para dejar de fumar es una variable importante que puede haber influido en los efectos positivos del tDCS sobre la conducta de fumar. Un ensayo clínico previo de Vitor de Souza et al., (2018) confirmó que el consumo de cigarrillos está parcialmente influenciado por la motivación para dejar de fumar. Estos autores encontraron una interacción significativa entre el efecto de la motivación para dejar de fumar y el tratamiento tDCS, que indicaba que los niveles más altos de motivación se asociaron con una mayor respuesta tDCS. La interacción entre los efectos del tDCS y la motivación apoyan la noción de que el efecto principal del tDCS está mediado por un funcionamiento cognitivo de orden superior. Como se mencionó anteriormente, estudios previos han encontrado deficiencias estructurales prefrontales en personas con TCT, como volúmenes de materia gris más pequeños y densidades de materia gris más bajas (Brody

et al., 2004). El consumo de cigarrillos induce un cambio en la materia gris, incluida la corteza prefrontal. Además, el número de cigarrillos fumados ha sido inversamente relacionado con el tejido de la corteza prefrontal (Brody et al., 2004) y relacionado positivamente con la gravedad de las señales hiperintensas en las regiones de materia blanca (Brody et al., 2004; Fukuda y Kitani, 1996). Por lo tanto, y a modo de heurístico, es posible que los efectos neurofisiológicos del tDCS hayan producido cambios a este nivel. Los resultados positivos en el estadio de cambio se ven respaldados con la mejoría significativa en la variable de motivación para dejar de fumar medida con la prueba de Richmond. La motivación para dejar de fumar se ve incrementada significativamente en ambas fases de tratamiento. Si nos ceñimos al diseño del estudio y observamos los cambios en los participantes que lo completaron, podemos afirmar que el tDCS es el responsable de los cambios motivacionales, ya que el cambio de conducta se produce una vez aplicado el tratamiento en ambas fases y vuelve a niveles iniciales cuando se retira. Del mismo modo, la variable voluntad para dejar de fumar se ve mejorada significativamente tras las dos fases de tratamiento. Se refleja el mismo fenómeno que en la variable motivación, con un incremento significativo en la voluntad para dejar de fumar tras ambas fases de tratamiento y una vuelta a los niveles iniciales tras el período de lavado. Tras la discusión de estas variables relativas a la motivación, creemos que podemos afirmar de una forma consistente que las sesiones repetidas de tDCS han tenido un efecto significativo. Una revisión sistemática para identificar los predictores para dejar de fumar y su éxito en una muestra de población adulta en general (Vangeli, Stapleton, Smit, Borland, West, 2011), encontró que la motivación para dejar de fumar estaba asociada positivamente con hacer un in-



tento para abandonar el consumo en cuatro de los cinco estudios publicados hasta el momento. Asimismo, la intención de dejar de fumar se asoció para predecir un intento de dejar de fumar en los cinco estudios examinados. Otra revisión (Arnedillo y De Osma, 2010) concluyó que las personas que presentan mayor número de síntomas asociados al consumo de tabaco, y que se declaran en predisposición de preparación al cambio, tienen mejor pronóstico para abandonar el consumo de tabaco.

Del mismo modo, hemos encontrado resultados significativos en la variable autoeficacia. La autoeficacia percibida para dejar de fumar se ve incrementada significativamente tras ambas fases del tratamiento. Además, en el caso de esta variable, los niveles en la segunda línea base fueron algo mejores que al inicio. Es posible que estos efectos positivos que se observan de manera acumulativa no se deban únicamente al tDCS, sino también a los cambios cognitivos y de comportamiento inducidos por el tDCS, como por ejemplo el observarse a uno mismo fumar de hecho una cantidad menor de cigarrillos, unido al incremento de la motivación para dejar de fumar, que podrían alentar la percepción de autoeficacia. Estudios anteriores han encontrado evidencias de que una mayor confianza en uno mismo para dejar de fumar resulta predictiva para reducir el consumo de tabaco (Hagimoto, Nakamura, Morita, Masui y Oshima, 2009; Borland, Yong, O'Connor, Hyland y Thompson, 2010). Sin embargo, una revisión publicada por Hellman, Cummings, Haughey, Zielezny y O'Shea (2001) no encontró asociación entre la autoeficacia y los intentos para dejar de fumar. En cambio, Gwaltney, Shiffman, Balabanis y Paty (2005), vieron que la autoeficacia y las expectativas de una persona para dejar de fumar después de iniciar el intento de abandonar el consumo de tabaco,

son factores dinámicos que predicen la recaída. Por último, la revisión de Arnedillo y De Osma (2010) concluyó que la autoeficacia percibida para dejar de fumar es un factor psicológico que hipotetiza un mejor pronóstico para los sujetos que puntúan más alto en esta variable.

Por otro lado, hemos encontrado un descenso significativo en el nivel de dependencia nicotínica después de cada tratamiento, medida a través de las pruebas Fagerström y Heatherton. Para la primera prueba el efecto se puede atribuir en gran medida al tDCS como agente de cambio, ya que se observó un rebote significativo de la dependencia nicotínica tras el lavado de cuatro semanas sin tratamiento, hasta volver a niveles similares a los obtenidos inicialmente. La variable de dureza de fumar no arrojó un resultado de rebote significativo, aunque sí siguió la misma tendencia. Los hallazgos en la evolución de la dependencia nicotínica se corresponden con lo observado a nivel de número total de cigarrillos fumados por los participantes en cada fase del estudio, y niveles de CO espirado. En este sentido, se observó una reducción significativa del número informado de cigarrillos fumados después de recibir las dos semanas de tratamiento tDCS para ambas fases, y una disminución significativa de los valores de CO en el aire espirado. Nuestros resultados se suman a los informados previamente en la literatura sobre reducciones generales en el consumo de cigarrillos, durante periodos de tratamiento que incluyen sesiones diarias de estimulación anódica sobre la CPFDL izquierda o derecha (Facteau et al., 2014; Boggio et al., 2009; Meng et al., 2014). Estas investigaciones informaron acerca de una reducción del 30% aproximadamente de consumo de cigarrillos diarios durante la fase de neuroestimulación, en comparación con el grupo simulado. Sin embargo, un reciente estudio, en el que se



aplicó tDCS simulada a un grupo placebo (Mondino et al, 2018), observó que la reducción significativa del consumo de tabaco y los niveles de CO, tras 10 sesiones de tDCS, en personas adultas, no ofrecía diferencias significativas entre el grupo de tDCS activo y el simulado. En el presente estudio, si bien no se ofrece un grupo control, se utilizó un diseño que permite aislar al tratamiento como el agente de cambio causal más probable (o no). Con la réplica del tratamiento obtuvimos más evidencia empírica sobre la acción del tDCS, puesto que tras cada una de las aplicaciones de la intervención se observó un patrón conductual similar, lo que nos asegura mayor garantía acerca de su efectividad. Sin embargo, hay que señalar que, en línea con los resultados de Mondino et al. (2018) respecto del total de cigarrillos fumados y del nivel de CO espirado, no se pudo determinar un rebote significativo ni una vuelta a los valores iniciales tras el periodo de lavado, lo cual indica la existencia de cierto efecto beneficioso, añadido al mostrado por el tDCS y acumulativo a través de las fases, que no está relacionado necesariamente con el tratamiento. Además, con el ánimo de explorar mejor la conducta de fumar en cada uno de nuestros participantes, se realizó el análisis NAP individualmente, identificándose al menos 6 participantes en los que se puede afirmar que el tDCS resultó ser un agente de cambio terapéutico importante, con su rebote conductual negativo en ausencia de tratamiento, y solo 1 participante en el que la intervención no tuvo ningún resultado. Es posible que las características clínicas y sociodemográficas de los participantes hayan podido contribuir en los efectos diferenciales del tDCS. La variable edad puede ser crítica en el funcionamiento del tDCS, ya que en los más jóvenes hay mejor conductividad córtico-subcortical. Por otro lado, cabe mencionar a nuestro favor que

Vangeli et al., (2011) no encontraron ninguna variable sociodemográfica, ni otros indicativos como los ingresos económicos, el estatus social y la educación, que fueran predictivos para realizar un intento de abandono del consumo o una abstinencia prolongada, en una revisión sistemática para evaluar los predictores de los intentos de dejar de fumar y su éxito. En línea con lo expuesto, los participantes de nuestro estudio presentaron en general resultados satisfactorios, independientemente de la edad, sexo y de los años de consumo de tabaco.

En resumen, todos los análisis realizados nos mostraron el efecto beneficioso demostrado del tDCS, aunque también la intervención de otros factores terapéuticos que mostraron un efecto acumulativo. Entre estos factores, el uso de tecnología en terapia, independientemente del tipo, ha sido señalado por algunos autores como un factor capaz por sí mismo de producir cierto efecto beneficioso (Raz y Michels, 2007) y quizás en este experimento haya tenido una influencia. Otro factor importante es el tratamiento que mantiene el contacto prolongado con los profesionales (aquí fue de un máximo de 9 semanas), que podría aumentar las tasas de abstinencia por varias razones. Por ejemplo, muchos fumadores serían capaces de resistir la conducta de fumar en momentos de desánimo, porque saben que están en un tratamiento de seguimiento y van a tener que reconocer la recaída. Los resultados de un metanálisis de Piasecki (2006) sugieren que las tasas de recaída podrían reducirse al ofrecer un tratamiento de contacto prolongado, lo que a su vez proporcionaría a los pacientes estrategias personales y de prevención de recaídas que ayudarían a lograr mejores resultados. Alternativamente, cabe la posibilidad (deseable) de que el tDCS pueda haber inducido cambios neuroquímicos en el tejido cerebral que se extiendan más allá de los periodos de estimulación activa (Coles



et al., 2018). Los efectos de larga duración son dependientes de la síntesis de proteínas, junto con modificaciones intracelulares de los niveles de cAMP y calcio provocadas por el tDCS, y estos efectos comparten algunas de las características de los fenómenos de potenciación y depresión a largo plazo (Anastassiou et al., 2010). En resumen, dado que el tDCS modula el potencial de acción de la membrana en reposo a través de los axones, esto puede dar a lugar a efectos no sinápticos, lo que podría contribuir a producir efectos de larga duración del tDCS (Ardolino, Bossi, Barbieri y Priori, 2005). En ese caso, los efectos acumulativos observados en algunas variables, en las que los participantes parten de una segunda línea base mejor que la primera, quizás podrían ser atribuidos también al tDCS. Se necesitarían más estudios con otro tipo de diseño experimental para esclarecer esta posibilidad y, sobre todo, contar con un grupo control tratado con TDCS placebo.

Con respecto al protocolo tDCS utilizado, nos hemos basado en los estudios de neuroimagen que han identificado la CPFDL como una de las áreas más importantes involucradas en la anticipación asociada a las señales y a la búsqueda de la sustancia (Goldstein y Volkow, 2011). También consideramos la evidencia de estudios anteriores de tDCS para la dependencia nicotínica (Boggio et al., 2009; Falcone et al., 2016; Wang, Wei, Wen y Li, 2013), que tras estimular la CPFDL habían conseguido alterar el hábito del consumo de tabaco, mediante la modulación de los circuitos de control cognitivo involucrados en la toma de decisiones, autocontrol y regulación del craving. La modulación de estos circuitos puede ayudar a suprimir el deseo o reducir el comportamiento de búsqueda de riesgo al mejorar la función ejecutiva, lo que contribuye a un mejor control sobre los comportamientos impulsivos motivados por la recompensa (Fecteau et al., 2014; Feil y Zangen,

2010; Jansen et al., 2013; Fecteau et al., 2014). Además, otro estudio encontró que el tDCS dirigido a otras regiones fronto-parietales involucradas en el control cognitivo también reducía el consumo de cigarrillos (Meng et al., 2014). Una reciente revisión de Coles et al. (2018) sobre métodos de estimulación cerebral para tratar los trastornos por uso de sustancias, concluyó que las intervenciones más efectivas eran la que se aplicaba el tDCS de forma repetida, en comparación con una única sesión, y que esos efectos pueden variar en función de la duración del tratamiento. Además, los estudios de tDCS con una neuroestimulación mayor a 10 minutos habían mostrado mejores resultados, por lo que sesiones más largas pueden resultar más efectivas. Todos los estudios tenían como diana terapéutica la CPFDL derecha o izquierda, pero específicamente la localización del ánodo en la parte derecha se ha asociado a los resultados más prometedores. Estos hallazgos coinciden con nuestro protocolo tDCS, en el que se ha aplicado hasta un total de 10 sesiones repetidas para cada fase, con una duración de 20 minutos, en la CPFDL derecha y que ha provocado resultados satisfactorios. Las diferencias entre los efectos de la estimulación de la CPFDL derecha o izquierda aún no están del todo resueltas. En una revisión sistemática de los efectos de la neuroestimulación en el craving, (Jansen et al., 2013) no lograron encontrar diferencias significativas entre la estimulación en la CPFDL derecha e izquierda, aunque sí que encontraron efectos más fuertes después de la estimulación en la CPFDL derecha con un efecto potencial más efectivo. Dichos hallazgos concuerdan con nuestro protocolo tDCS y los resultados prometedores que hemos encontrado. Nuestros resultados proporcionan evidencia de que la activación de la CPFDL con el ánodo F4 y cátodo F3, a 1.5 mA provocan efectos positivos significativos para todas las variables evaluadas en nuestro



estudio. Futuras investigaciones deberían de indicar la localización exacta de los electrodos en la CPFDL, dado que es importante para mejorar la efectividad de la neuroestimulación.

Finalmente, cabe destacar que los participantes no han informado haber sentido efectos secundarios relevantes producidos por el tDCS durante el estudio. La mayoría de ellos solo refieren haber notado un ligero picor, un poco de calor y/o quemazón leve en la zona de debajo de la piel donde se colocaron los electrodos. La totalidad de la muestra indicó que habían sentido picor localizado debajo de los electrodos, y que esa sensación empezó al inicio de la sesión, por lo que parece un efecto secundario leve bastante consistente provocado por esta técnica. Un dato curioso es que una pequeña parte refirió notar un ligero sabor metálico en la boca, indicando que la corriente puede llegar hasta el paladar blando o la parte posterior de la lengua. En ese sentido, un estudio de Chib, Yun, Takahashi y Shimojo (2013) demostró que el tDCS frontal modula la conectividad con el ATV a nivel mesencefálico, lo que concuerda con dichas sensaciones. En todo caso, los participantes refieren que dichas sensaciones no les han afectado mucho, y que no eran persistentes tras el cese de la estimulación. Los estudios anteriores indican que las lesiones en la piel persistentes son muy raras y no se suelen observar en los pacientes (Shiozawa et al., 2013), sin embargo, unos pocos artículos han informado que algunos efectos adversos en la piel persisten después de la estimulación (Palm et al., 2008; Frank et al., 2010; Riedel, Kabisch, Ragert, y von Kriegstein, 2012; Rodríguez, Opiiso, Pascual-Leone y Soler, 2014; Wang et al., 2015). Los datos de nuestra investigación se relacionan con los estudios previos de tDCS publicados, como confirma una revisión de los efectos adversos del tDCS de Matsumoto y Ugawa (2017), en la que los efectos secunda-

rios más comunes encontrados del tDCS son los problemas leves relacionados con la piel que desaparecen tras retirar los electrodos del tDCS. En definitiva, los efectos secundarios del tDCS son leves, escasos y desaparecen poco después de la estimulación, por lo que creemos que es una técnica alternativa segura para poder aplicar en el tratamiento coadyuvante de los trastornos adictivos y otras patologías. Para ello, es necesario seguir investigando para recopilar pautas de seguridad formales que ayuden a seleccionar los parámetros de estimulación tDCS más seguros y eficaces para cada condición.

Limitaciones

Es esta investigación existen una serie de limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que es necesario replicar los resultados con una muestra más amplia de sujetos. En segundo lugar, no contamos con un grupo control aleatorizado y tratado con placebo con el que comparar los resultados del grupo experimental, y así atribuir las diferencias de los resultados al efecto de la intervención con más seguridad. Sin embargo, la fortaleza de nuestro estudio es la replicación intrasujeto del tratamiento en idénticas condiciones con un diseño A-B-A-B, que permite constatar el cambio conductual debido al tDCS con mayor garantía de efectividad. Otra limitación de nuestro estudio es la heterogeneidad del grupo. La edad, el sexo y los años que llevan fumando son tres variables que hacen que el grupo no sea homogéneo, por lo que la heterogeneidad de la muestra puede condicionar los resultados.

CONCLUSIÓN

En general, los resultados de esta investigación sugieren que la neuroestimulación repetida de tDCS sobre la CPFDL (ánodo



F4 y cátodo F3) con una sesión diaria a 1.5 mA durante 10 sesiones repetidas, ayuda significativamente a reducir el consumo de tabaco y a mejorar la dependencia nicotínica, la motivación y la autoeficacia percibida para dejar de fumar. Por ello, el tDCS es una técnica potencial para aplicarla como terapia coadyuvante a otras estrategias farmacológicas y/o psicológicas empleadas en las Unidades de Conductas Adictivas (UCAs) u otros centros de atención a las drogodependencias. En definitiva, se necesitan más estudios para investigar la interacción entre los efectos de la nicotina y el tDCS para encontrar la estrategia óptima de tratamiento para el TCT.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con el presente trabajo.

REFERENCIAS

- Abrams, D.B. y Biener, L. (1992). Motivational characteristics of smokers in the workplace: A public health challenge. *Preventive Medicine*, 21, 679-687. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(92\)90075-s](https://doi.org/10.1016/0091-7435(92)90075-s)
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Anastassiou, C.A., Montgomery, S.M., Barahona, M., Buzsaki, G. y Koch C. (2010). The effect of spatially inhomogeneous extracellular electric fields on neurons. *Journal of Neuroscience* 30, 1925-1936. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3635-09.2010>
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A.R., Chen, R. y Fregni, F. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 128(9), 1774-1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S. y Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *Journal of Physiology (London)* 568:653-63. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>
- Arnedillo, J.M. y De Osmá, F.H.G. (2000). Factores asociados al éxito en programas para dejar de fumar. *Adicciones*, 12(3), 329-341.
- Baer, J. S. y Lichtenstein, E. (1988). Cognitive assessment. In D. M. Donovan y G. A. Marlatt (Eds.) *Assessment of addictive behaviors* (pp.189-213). New York: Guilford Press.
- Barrueco M., Hernández M.A. y Torrecilla M. (2009). *Manual de prevención y tratamiento del tabaquismo* (4a ed). Badalona, España: E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.
- Batista, E.K., Klauss, J., Fregni, F., Nitsche, M.A. y Nakamura-Palacios, E.M. (2015). A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(12). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv066>
- Becoña, E. (1994). *Tratamiento del tabaquismo*. En Graña, J.L.: *Conductas adictivas. Teoría, evaluación y tratamiento*.
- Boggio, P.S., Liguori, P, Sultani, N, Rezende, L, Fecteau, S. y Fregni, F. (2009). Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neuroscience Letters* 463, 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.07.041>



- Bono-Cabr , R. y Arnau-Gras J. (2014). *Dise os de caso  nico en ciencias sociales y de la salud*. Madrid: Editorial S ntesis.
- Borland, R., Yong, H. H., O'Connor, R. J., Hyland, A. y Thompson, M. E. (2010). The reliability and predictive validity of the Heaviness of Smoking Index and its two components: findings from the International Tobacco Control Four Country study. *Nicotine and Tobacco Research* 12: S45–50. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq038>
- Brody, A.L., Mandelkern, M.A., Jarvik, M.E., Lee, G.S., Smith, E.C. y Huang, J.C. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biological Psychiatry*, 55(1):77–84. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00610-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00610-3)
- Chawla, M. y Garrison, K.A. (2018). Neurobiological Considerations for Tobacco Use Disorder. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 5(4), 238–248. <https://doi.org/10.1007/s40473-018-0168-3>
- Chib, V.S., Yun, K., Takahashi, H. y Shimojo, S. (2013). Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Translational Psychiatry*, 3(6), e268. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.44>
- Coles, A.S., Kozak, K. y George, T.P. (2018). A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *The American journal on addictions* 27(2), 71–91. <https://doi.org/10.1111/ajad.12674>
- Espert-Tortajada, R. y López-Ruiz, P. (2018). Neuromodulación: Terapias cerebrales no invasivas coadyuvantes para el tratamiento de las drogadicciones. Francisco Pascual Pastor (Presidencia). XLV Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol. Actas del Congreso.
- Espert-Tortajada, R., Rebull-Monje, M y Gadea-Dom nech, M. (2021). La estimulación transcranial con corriente directa (tDCS) como tratamiento coadyuvante en el trastorno por consumo de tabaco: Situación actual y perspectivas de futuro. *Revista española de drogodependencias*, 46 (1): 5-20
- Falcone, M., Bernardo, L., Ashare, R.L., Hamilton, R., Faseyitan, O., Loughead, J. y Lerman, C. (2016) Transcranial Direct Current Brain Stimulation Increases Ability to Resist Smoking. *Brain Stimulation Journal* 9, 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.10.004>
- Fecteau, S., Agosta, S., Home-Blanchet, A., Fregni, F., Boggio, P., Ciraulo, D., y Pascual-Leone, A. (2014). Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug and Alcohol Dependence* 140, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.03.036>
- Feil, J. y Zangen, A. (2010). Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(4), 559–574. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.006>
- Filmer, H.L., Dux, P.E. y Mattingley, J.B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in neurosciences*, 37(12), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>
- Fox, M.D., Buckner, R.L., Liu, H.S., Chakravarty, M.M., Lozano, A.M. y Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(41), E4367–75. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405003111>
- Frank, E., Wilfurth, S., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Hajak, G. y Langguth, B. (2010). Anodal skin lesions after treatment with



- transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation* 3, 58–59. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.04.002>
- Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitche, M.A., Pascual-Leone, A. y Boggio, P.S. (2008). Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 69, 32–40. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0105>
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., & Neuromodulation Center Working Group (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 24(4), 256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
- Fukuda, H. y Kitani M. (1996). Cigarette smoking is correlated with the periventricular hyperintensity grade of brain magnetic resonance imaging. *Stroke* 27:645–649. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.4.645>
- Giovino, G.A., Henningfield, J.E., Tomar, S.L., Escobedo, L.G. y Slade, J. (2005). Epidemiology of tobacco use and dependence. *Epidemiologic Reviews* 17:48–65. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036185>
- Goldstein, R.Z. y Volkow, N.D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 652–69. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Goldstein, R.Z. y Volkow, N.D. (2012). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience* 12(11): 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Gwaltney, C.J., Shiffman, S., Balabanis, M.H. y Paty, J. A. (2005). Dynamic self-efficacy and outcome expectancies: prediction of smoking lapse and relapse. *Journal of Abnormal Psychology* 114: 661–75. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.661>
- Hagimoto, A., Nakamura, M., Morita, T., Masui, S. y Oshima, A. (2009). Smoking cessation patterns and predictors of quitting smoking among the Japanese general population: a 1-year follow-up study. *Addiction* 105: 164–73. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02735.x>
- Heatherston, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C. y Fagerström, K.O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addictions*, 86, 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- Hellman, R., Cummings, K.M., Haughey, B.P., Zielesny, M.A. y O’Shea, R.M. (2001). Predictors of attempting and succeeding at smoking cessation. *Health Education Research* 6: 77–86. <https://doi.org/10.1093/her/6.1.77>
- Jansen, J.M., Daams, J.G., Koeter, M.W., Veltman, D.J., Van Den Brink, W. y Goudriaan, A.E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2472–2480. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.009>
- Kang, N., Kim, R. K., & Kim, H. J. (2019). Effects of transcranial direct current stimulation



- on symptoms of nicotine dependence: A systematic review and meta-analysis. *Addictive behaviors*, 96, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.05.006>
- Klauss J., Penido Pinheiro L.C., Silva Merlo B.L., de Almeida Correia Santos G., Fregni F. y Nitsche M.A. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(11):1793–803. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000984>
- Koob, G.F. y Volkow, N.D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Lafaucheur, J.P., Antal, A., Ayache, S.S., Benninger, D.H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M.A., Padberg, F., Palm, U., Puleit, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., Vanneste, S., Ziemann, U., Garcia-Larrea, L. y Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology* 128: 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Li, L., Borland, R., Yong, H.H., Fong, G.T., Bansal-Travers, M. y Quah, A. (2010). Predictors of smoking cessation among adult smokers in Malaysia and Thailand: findings from the International Tobacco Control Southeast Asia Survey. *Nicotine and Tobacco Research* 12: S34–44. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq030>
- Li, L., Feng, G., Jiang, Y., Yong, H.H., Borland, R. y Fong, G.T. (2011). Prospective predictors of quitting behaviours among adult smokers in six cities in China: findings from the International Tobacco Control (ITC) China Survey. *Addiction* 106: 1335–45. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03444.x>
- Liebetanz, D., Nitsche, M.A., Tergau, F. y Paulus W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125:2238–47. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Matsumoto, H. y Ugawa, Y. (2016). Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>
- Meng, Z., Liu, C., Yu, C., & Ma, Y. (2014). Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates smoking behavior. *Journal of psychiatric research*, 54, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.03.007>
- Mondino, M., Luck, D., Grot, S., Januel, D., Suaud-Chagny, M.F., Poulet, E. y Brunelin, J. (2018). Effects of repeated transcranial direct current stimulation on smoking, craving and brain reactivity to smoking cues. *Scientific reports*, 8(1), 8724. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27057-1>
- Nitsche, M.A., Fricke, K., Henschke, U., Schlöterlau, A., Liebetanz, D. y Lang, N. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology* 553:293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Organización Mundial de la Salud (2017). WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: Monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva, Switzerland.
- Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Nitsche, M., Reisinger, E. y Padberg, F. (2008). Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation



- (tDCS). *Brain Stimulation* 1, 386–387. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.04.003>
- Parker, R. I. y Vannest, K. J. (2009). An improved effect size for single case research: Non-Overlap of All Pairs (NAP). *Behavior Therapy*, 40, 357–367. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2008.10.006>
- Parvaz, M. A., Rabin, R. A., Adams, F., & Goldstein, R. Z. (2022). Structural and functional brain recovery in individuals with substance use disorders during abstinence: A review of longitudinal neuroimaging studies. *Drug and alcohol dependence*, 232, 109319. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109319>
- Perri, R. L., & Perrotta, D. (2021). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex reduces cigarette craving in not motivated to quit smokers: A randomized, sham-controlled study. *Addictive behaviors*, 120, 106956. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106956>
- Piasecki, T.M. (2006). Relapse to smoking. *Clinical psychology review*, 26(2), 196-215. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.11.007>
- Prochaska, J.O. y Diclemente, C.C. (1983). Stages and processes of self changes in smoking towards and integrative model of change. *Journal of Consulting Clinical Psychology* 51:390-5. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.51.3.390>
- Prochaska, J.O. y Prochaska, J.M. (1993). Modelo transteórico de cambio para conductas adictivas. En M. Casas y M. Gossop (Eds.), *Tratamientos psicológicos en drogodependencias: recaída y prevención de recaídas* (pp. 85- 136). Sitges: Ediciones Neurociencias.
- Raz A, y Michels R. (2007). Contextualizing specificity: specific and nonspecific effects of treatment. *Am J Clin Hypnosis* 50, 177-82. <https://doi.org/10.1080/00029157.2007.10401614>
- Richmond, R.L., Kehoe, L. y Webster, I.W. (1993). Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioner. *Addiction* 88:1127-35. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02132.x>
- Riedel, P., Kabisch, S., Ragert, P. y von Kriegstein, K. (2012). Contact dermatitis after transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*. 5, 432–434. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.09.001>
- Rodríguez, N., Opisso, E., Pascual-Leone, A. y Soler, M.D. (2014). Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation* 7, 765–767. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.005>
- Sanz, J. y García-Vera, M.P. (2015). Técnicas para el análisis de diseños de caso único en la práctica clínica: ejemplos de aplicación en el tratamiento de víctimas de atentados terroristas. *Clinica y Salud* 26, 167-180.
- Shiozawa, P., da Silva, M.E., Raza, R., Uchida, R.R., Cordeiro, Q., Fregni, F. y Brunoni, A.R. (2013). Safety of repeated transcranial direct current stimulation in impaired skin: a case report. *The Journal of ECT* 29, 147–148. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318279c1a1>
- Smith, R.C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R. H., Sershen, H., Lajtha, A., Nolan, K., Amiaz, R. y Davis, J. M. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophrenia research*, 168(1-2), 260-266. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.011>
- Sreeraj, V. S., Arumugham, S. S., & Venkatasubramanian, G. (2023). Clinical Practice Guidelines for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry.



- Indian journal of psychiatry*, 65(2), 289–296. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_496_22
- Szasz, P.L., Szentagotai, A. y Hofmann, S.G. (2012). Effects of emotion regulation strategies on smoking craving, attentional bias, and task persistence. *Behaviour Research and Therapy*, 50(5), 333–40. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.02.010>
- Vangeli, E., Stapleton, J., Smit, E.S., Borland, R. y West, R. (2011). Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction*, 106(12), 2110–2121. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x>
- Vitor de Souza Brangioni, M. C., Pereira, D. A., Thibaut, A., Fregni, F., Brasil-Neto, J. P., & Boechat-Barros, R. (2018). Effects of Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation and Motivation to Quit in Tobacco Smokers: A Randomized, Sham Controlled, Double-Blind Trial. *Frontiers in pharmacology*, 9, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00014>
- Wang, J., Wei, Y., Wen, J. y Li, X. (2015). Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation* 8, 165–166. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.015>
- Wing, V.C., Barr, M.S., Wass, C.E., Lipsman, N., Lozano, A.M., Daskalakis, Z.J. y Geroge, T.P. (2013). Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. *Brain Stimulation*, 6(3), 221–30. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.06.008>
- Xu J., Fregni, F., Brody A.L. y Rahman A.S. (2013). Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Frontiers in Psychiatry* 4, 112. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00112>
- Yang, L.Z., Shi, B., Li, H., Zhang, W., Liu, Y., Wang, H. y Hudak, J. (2017). Electrical stimulation reduces smokers' craving by modulating the coupling between dorsal lateral prefrontal cortex and parahippocampal gyrus. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(8), 1296–1302. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx055>
- Zawertailo, L., Zhang, H., Rahmani, N., Rajji, T. K., & Selby, P. (2022). Active versus sham transcranial direct current stimulation (tDCS) as an adjunct to varenicline treatment for smoking cessation: Study protocol for a double-blind single dummy randomized controlled trial. *PLoS one*, 17(12), e0277408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277408>
- Zhang, H., Rajji, T. K., Selby, P., Melamed, O., Attwells, S., & Zawertailo, L. (2023). Augmenting varenicline treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS) increases smoking abstinence rates at end of treatment. *Brain stimulation*, 16(4), 1083–1085. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.07.001>
- Zhao, H., Qiao, L., Fan, D., Zhang, S., Turel, O., Li, Y., Li, J., Xue, G., Chen, A., & He, Q. (2017). Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns. *Frontiers in psychology*, 8, 685. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00685>