

## Máster Universitario en Psicología General Sanitaria

### Trabajo de Fin de Máster

---

El lado oculto del circuito cerebral de la adicción a la nicotina: el cerebelo, una revisión sistemática.

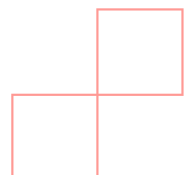
---

Presentado por: Elena Monzonís López

Tutora: Lluna Maria Bru Luna

Curso: 2022/2023

Convocatoria: Ordinaria 28/10/2023



# ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Marco teórico.....	1
1.1.1.	<i>Adicción</i> .....	1
1.1.2.	<i>Vías y estructuras</i> .....	1
1.1.3.	<i>El cerebelo</i> .....	2
1.1.4.	<i>Cerebelo y adicciones</i> .....	3
1.1.5.	<i>Cerebelo y nicotina</i> .....	4
1.2.	Justificación.....	5
2.	MÉTODO.....	5
2.1.	Procedimiento.....	5
2.2.	Criterios de elegibilidad.....	5
2.3.	Fuentes de información.....	6
2.4.	Estrategia de búsqueda.....	7
2.5.	Codificación.....	7
3.	RESULTADOS.....	9
3.1.	Selección de los estudios.....	9
3.2.	Características de los estudios.....	11
3.3.	Resumen de los estudios.....	22
3.3.1.	<i>Volumen de Materia Gris (VMG)</i> .....	22
3.3.2.	<i>Volumen de Materia Blanca y Actividad o Conectividad Funcional (CF)</i> .....	22
3.3.3.	<i>Otras medidas</i> .....	25
4.	DISCUSIÓN.....	25
5.	CONCLUSIONES.....	33
6.	REFERENCIAS.....	35

## **Resumen**

En las últimas décadas, numerosas investigaciones científicas se han centrado en el estudio clínico y neurobiológico de la adicción, definida esta como una patología que implica alteraciones en diversas áreas del cerebro que forman el circuito corticolímbico-estriatal. En España, se ha observado un ligero incremento en la prevalencia del consumo de nicotina durante los últimos años. Esta sustancia ejerce su efecto principalmente mediante la interacción con receptores colinérgicos nicotínicos, que se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebelo, por lo que la nicotina podría manifestar sus efectos biológicos en los circuitos del cerebelo mediante la activación de estos receptores. Sin embargo, la literatura clásica sobre adicciones no ha tenido en cuenta el posible papel que puede ejercer el cerebelo dentro de esta enfermedad. Recientemente, se ha confirmado la implicación del cerebelo en una gran diversidad de funciones, algunas de ellas afectadas en pacientes con adicción, como la toma de decisiones. Con el objetivo de recopilar con exactitud las relaciones funcionales cerebelosas que influyen en el desarrollo de la adicción a la nicotina, se ha llevado a cabo una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones del estándar PRISMA. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica, con criterios de inclusión y exclusión específicos, en las bases de datos Web of Science, PubMed, Medline y PubPsych. Los resultados revisados apuntan a que el cerebelo participa en una compleja red involucrada en el desarrollo de las alteraciones cognitivas, emocionales y conductuales que se producen como consecuencia del consumo habitual de nicotina.

**Palabras clave:** Cerebelo, Nicotina, Tabaco, Adicción, Revisión sistemática.

## **Abstract**

Over the last decades, several scientific investigations have focused on the clinical and neurobiological study of addiction, defined as a pathology that involves alterations in different areas of the brain which form the corticolimbic-striatal circuitry. In Spain, a slight increase in nicotine consumption has been observed in the last few years. This substance exerts its effect mainly through the interaction with nicotinic cholinergic receptors, which are widely distributed in the cerebellum. So, nicotine could manifest its biological effects in the cerebellar circuits through the activation of these receptors. However, classic literature about addictions have not considered the possible role that the cerebellum can play in this disease. Recently, the involvement of the cerebellum in a wide range of functions has been confirmed, some of which are affected on addicted patients, such as decision-making. In order to accurately collect the cerebellar functional relations that influence in the development of nicotine addiction, a systematic review has been carried out following the recommendations of the PRISMA standard. Bibliographic research with specific inclusion and exclusion criteria has been done based on the Web of Science, PubMed, Medline and PubPsych databases. The reviewed results suggest that the cerebellum takes part in a complex network involved in the development of cognitive, emotional and behavioral alterations that occur as a consequence of usual nicotine consumption.

**Keywords:** Cerebellum, Nicotine, Tobacco, Addiction, Systematic review

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Marco teórico

### 1.1.1. Adicción

En las últimas décadas, numerosas investigaciones científicas se han centrado en el estudio clínico y neurobiológico de todos aquellos factores que adquieren un papel central en la adicción, así como de los sustratos biológicos que subyacen a esta enfermedad. En España, tal y como indican los resultados obtenidos en el informe de la última Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES), ofrecido por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA), en el año 2022, se ha observado un ligero incremento en la prevalencia del consumo de nicotina, tanto del consumo diario (del 32,3% al 33,1%), como del consumo en los últimos 30 días (del 36,8% al 37,2%), en la población de entre 15 y 64 años, con respecto a la anterior encuesta realizada en el año 2020. Por otra parte, la edad media de inicio del consumo de tabaco se sitúa en los 14 años, tal y como indican las estadísticas expuestas en el informe de la Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES), publicado en el año 2021.

La adicción se define como un trastorno crónico caracterizado por la búsqueda y consumo compulsivo de la droga, asociado con una pérdida de control sobre el consumo y la aparición de un estado emocional negativo, o síndrome de abstinencia, cuando se retira el acceso a la droga (Koob y Volkow, 2010). Así pues, es una patología que implica alteraciones en diversas áreas del cerebro asociadas con funciones de gran importancia para el funcionamiento normal del individuo, como pueden ser la memoria, la motivación y el control ejecutivo (Miquel et al., 2016). Dichas alteraciones pueden determinarse como cambios de plasticidad molecular y estructural de larga duración dentro del circuito corticolímbico-estriatal, de forma que se reconfigura el cableado neuronal (Hyman et al., 2006), implicando áreas cerebrales como la corteza prefrontal, la amígdala, el hipocampo y los ganglios basales. Este recableado implica una reorganización estructural y funcional que sigue un gradiente ventro-dorsal (Murray et al., 2014; Robbins y Everitt, 2002), y está asociado con la transición del uso recreativo de drogas a un fenotipo compulsivo de búsqueda y consumo de las mismas. En estudios de neurociencia, se ha observado que fumar tabaco está vinculado a cambios estructurales significativos en el cerebro (Das et al., 2012; Karama et al., 2015; Li et al., 2015; Sutherland et al., 2016; Wang et al., 2015).

### 1.1.2. Vías y estructuras

Gran parte de la investigación se ha centrado en el estudio de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica como principal mecanismo de los efectos de refuerzo de las drogas (Koob, 1992; Koob, 2013; Weiss y Koob, 2001; Wise, 1980). Este sistema de refuerzo se compone de neuronas de dopamina que se proyectan desde el área tegmental ventral (ATV) hasta zonas límbicas (vía mesolímbica, que incluye el núcleo accumbens, el pálido ventral, la amígdala y el hipocampo), y corticales (vía mesocortical, que incluye la corteza prefrontal y orbitofrontal, y el

cingulado anterior; Feltenstein et al., 2021). Estas dos vías actúan en paralelo, aunque ejercen un papel diferente dentro del proceso de adicción (Camí y Farré, 2003).

Dentro de la vía mesolímbica, tanto el núcleo accumbens como el pálido ventral se encargan de desempeñar el efecto reforzador de las drogas (di Chiara, 2002; Volkow et al., 2003), mientras que la amígdala y el hipocampo median en el desarrollo del aprendizaje asociativo contextual de las drogas (Atkins et al., 2008; Lasseter et al., 2010; See, 2005). Por tanto, se sugiere que la función principal de esta vía está estrechamente relacionada con el refuerzo y el consumo ocasional de drogas (Feltenstein et al., 2021).

Por otra parte, en la vía mesocortical se hallan el cingulado anterior, la corteza prefrontal y la corteza orbitofrontal, áreas implicadas en la regulación de las respuestas emocionales, el control cognitivo y las funciones ejecutivas (Volkow et al., 1993). Se considera que esta vía, junto con otras zonas asociadas, como el cuerpo estriado dorsal, es responsable de la escalada hacia el consumo compulsivo o la dependencia a sustancias con potencial adictivo (Feltenstein et al., 2021).

Sin embargo, la literatura clásica sobre adicciones no ha tenido en cuenta el posible papel que puede ejercer el cerebelo dentro de esta patología, ya que dicha estructura se ha considerado fundamentalmente motriz, teniendo como función central la coordinación (Brooks y Thach, 2011; Glickstein et al., 2011).

### **1.1.3. El cerebelo**

Actualmente, gracias a recientes investigaciones realizadas mediante pruebas de neuroimagen, se ha confirmado la implicación del cerebelo en una gran diversidad de funciones no motrices (Singh y Sachdev, 2021), algunas de ellas afectadas en pacientes adictos, como la toma de decisiones (Gabay et al., 2014), la memoria (Sacchetti et al., 2004) o el control ejecutivo (Bellebaum y Daum, 2007). Se observa activación del cerebelo en tareas diseñadas para evaluar la atención, el control ejecutivo, el lenguaje, la memoria de trabajo, el aprendizaje, el dolor o las emociones (Glickstein, 2007; Timmann y Daum, 2007), por lo que queda más claro que esta estructura puede modular funciones cerebrales alteradas en la adicción (Gil-Miravet et al., 2021).

Dentro del cerebro humano, el cerebelo se localiza en situación posterior al puente y bulbo raquídeo, ocupando la fosa craneal posterior. De la misma forma que los hemisferios cerebrales, presenta circunvoluciones; sin embargo, consta de muchos más pliegues o folias. Además, está formado por dos hemisferios situados a ambos lados del vermis, que se encuentra en la línea media. Estos hemisferios se dividen en un total de diez lóbulos distintos, la corteza de los cuales está compuesta por tres capas o estratos (capa molecular, capa de Purkinje y capa granulosa) con diferentes características citoarquitectónicas (Moulton et al., 2014). Stoodley y Schmahmann, en el año 2010, publicaron un metaanálisis recogiendo información de estudios de neuroimagen, con muestras de participantes sanos, en el que plantearon una organización topográfica del cerebelo humano. Expusieron que el cerebelo sensoriomotor está compuesto por

el lóbulo anterior y el lóbulo VIII, mientras que el cerebelo cognitivo se compone de los lóbulos VI y VII (incluyendo Crus I, Crus II y el lóbulo VIIb) del lóbulo posterior. Por otro lado, la vermis posterior se presenta como el sustrato anatómico del cerebelo límbico. Según estos autores, las funciones conductuales que se vinculan con el cerebelo cognitivo son el lenguaje, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo y el procesamiento espacial.

El cerebelo está masivamente interconectado con la corteza cerebral. La visión clásica de estas interconexiones es que el cerebelo recibe información de áreas corticales extensas, incluyendo fragmentos de los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, y forma un circuito cerrado de conexiones cerebro-cerebelosas (Glickstein et al., 1985; Schmahmann, 1996; Strick et al., 2009). Se comunica con el troncoencéfalo a través de los pedúnculos cerebelosos, que forman un tronco grueso de materia blanca. La información neuronal del córtex cerebral, las áreas límbicas y los ganglios basales llega al cerebelo por medio de las fibras musgosas que tienen como origen los núcleos pontinos. Algunos estudios confirman que el cerebelo y los ganglios basales componen una red densamente interconectada que se encarga de procesos motores y no motores de la conducta (Bostan et al., 2018), como el aprendizaje asociado a la obtención de recompensas (Bostan et al., 2013). De esta manera, las conexiones entre los ganglios basales y el cerebelo pueden aportar una explicación a por qué las lesiones en ambas áreas repercuten en el aprendizaje basado en la recompensa y pueden apoyar los hallazgos que implican al cerebelo en la adicción (Bostan et al., 2018).

Este cambio de perspectiva ofrece el sustrato anatómico que permite respaldar que las señales eferentes del cerebelo influyen en áreas motrices y no motrices de la corteza cerebral. Por tanto, el mapa de funciones en la corteza cerebelosa puede ser tan complejo como el de la corteza cerebral (Kelly y Strick, 2003). Como consecuencia, las anomalías en estos circuitos podrían implicar no solo déficits motores, sino también alteraciones cognitivas, atencionales y afectivas (Strick et al., 2009). El estudio de estas conexiones anatómicas y funcionales entre el circuito corticolímbico-estriatal y el cerebelo ha supuesto un factor clave dentro de las investigaciones realizadas para comprender el papel que puede ejercer el cerebelo en la adicción (Miquel et al., 2016).

#### **1.1.4. Cerebelo y adicciones**

El consumo de cualquier droga con potencial adictivo implica la activación del cerebelo (Lou et al., 2012). El circuito involucrado en el deseo intenso del consumo de sustancias, considerado una de las características centrales de la adicción, está formado por áreas relacionadas con la recompensa, la motivación y la memoria, incluyendo zonas mediales de la corteza prefrontal (Grant et al., 1996), áreas estriatales y tegmentales ventrales (Goudriaan et al., 2013), pálido ventral (Filbey et al., 2009) y regiones límbicas asociadas con la memoria de recompensa como la amígdala o el hipocampo (Kilts et al., 2001; Volkow et al., 2004). El cerebelo integra la información aferente de estas áreas, manteniendo conexiones recíprocas con muchas de ellas (Singh y Sachdev, 2021).

Estudios de neuroimagen en sujetos humanos con adicción a diferentes drogas han puesto en evidencia que se producen activaciones cerebelosas durante la exposición a los estímulos asociados a dichas drogas (Anderson et al., 2006; Filbey et al., 2009; Grant et al., 1996; Moulton et al., 2014), concretamente en el vermis del cerebelo (Carbo-Gas et al., 2014; Carbo-Gas et al., 2017). Cuando a los consumidores habituales de cocaína se les muestra vídeos relacionados con dicha sustancia, se produce una estimulación del cerebelo posterior, incluyendo el vermis y los hemisferios cerebelosos. Esta activación se correlaciona con la disponibilidad de los receptores dopaminérgicos D2/D3 en las zonas estriatales ventral y dorsal (Tomasi et al., 2015). Por otra parte, la presencia de elementos sinápticos dopaminérgicos en el cerebelo de roedores ha sido demostrada en numerosas investigaciones. Por ejemplo, Ikai et al., en un estudio realizado en 1992, hallaron conexiones recíprocas entre el cerebelo y el ATV, la fuente principal de dopamina en el sistema cortico-límbico.

Cabe destacar que drogas como la cocaína ejercen efectos de refuerzo al bloquear la recaptación de dopamina y al aumentar su concentración en áreas que contienen abundantes receptores de dopamina como el córtex cingulado anterior (Koob y Bloom, 1988). Se ha demostrado que la cocaína administrada por vía sistémica altera significativamente el cerebelo de rata (Jiménez-Rivera et al., 2000). Una investigación más reciente, realizada con un total de 151 roedores, mostró que la región dorsal del cerebelo posterior tiene un papel similar al de la corteza infralímbica en el establecimiento de la memoria pavloviana de estímulos asociados a las drogas, en este caso, a la cocaína. Los hallazgos muestran que el cerebelo y la corteza prefrontal medial podrían actuar de forma conjunta con el fin de adquirir las asociaciones de estímulos relacionados con las drogas (Gil-Miravet et al., 2018). Además, se sugiere que el cerebelo estaría jugando un papel importante en la consolidación de protocolos conductuales automáticos (Callu et al., 2007).

### **1.1.5. Cerebelo y nicotina**

La nicotina, el componente principal que refuerza el consumo del tabaco, comparte similitudes moleculares, neuroanatómicas y farmacológicas significativas con otras sustancias adictivas, especialmente con aquellas que mejoran las funciones cognitivas (Tiwari et al., 2020). Ejerce su efecto principalmente mediante la interacción con receptores específicos de acetilcolina (ACh) en el cerebro, conocidos como receptores nicotínicos. Activa los receptores presinápticos de ACh, facilitando de esta manera tanto su liberación, como su metabolismo (Picciotto y Kenny, 2021). Además, activa el sistema dopaminérgico, lo que resulta en un aumento de la concentración de dopamina en el núcleo accumbens y, por tanto, refuerza el cambio de comportamiento hacia la dependencia a la nicotina (Balfour, 2015; Lüscher y Ungless, 2006).

Se ha visto que el consumo de nicotina tiene efectos significativos en el cerebelo. El uso habitual de esta sustancia conduce a una pérdida significativa de células de Purkinje maduras cerebelosas (Chen et al., 2003). Las lesiones en el ATV y su área de proyección principal, el



núcleo accumbens, reducen considerablemente la autoadministración de nicotina y las propiedades psicoestimulantes de esta sustancia (Corrigall et al. 1992; Corrigall et al., 1994). Se ha observado que el cerebelo contiene una gran cantidad de receptores colinérgicos nicotínicos (Turner y Kellar, 2005), por lo que la nicotina podría manifestar sus efectos biológicos en los circuitos del cerebelo mediante la activación de estos receptores.

## **1.2. Justificación**

Todos estos datos basados en la evidencia ponen de manifiesto que el cerebelo está interconectado de forma recíproca con aquellas áreas del cerebro, mencionadas anteriormente, relacionadas tradicionalmente con la adicción. Sin embargo, la ausencia de estudios causales acerca del papel que desempeña el cerebelo en la adicción a drogas, dificulta el significado funcional de la activación cerebelosa, por ejemplo, en los episodios de deseo intenso (Moreno-Rius y Miquel, 2017).

Por otra parte, se ha observado que los tratamientos actuales para superar la adicción a la nicotina no tienen la misma efectividad en todos los fumadores, ya que existen variaciones significativas en cómo cada individuo responde a cada uno de ellos (Hall et al., 2015). Investigar la neurobiología de la adicción al tabaco y las variaciones individuales puede ser útil para descubrir objetivos precisos y desarrollar enfoques de tratamiento más efectivos.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo principal definir la función que ejerce el cerebelo en el proceso de adicción a la nicotina, mediante una revisión sistemática de información procedente de artículos científicos.

## **2. MÉTODO**

### **2.1. Procedimiento**

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada acerca del posible papel que ejerce el cerebelo en el desarrollo de la adicción a la nicotina, dentro de los campos de la neurociencia (neurobiología, neuropsicología y neurofarmacología), la psicobiología y la genética. Para su elaboración, se han seguido las directrices de la declaración PRISMA (Page et al., 2021; Urrútia y Bonfill, 2013), para la correcta realización de revisiones sistemáticas.

### **2.2. Criterios de elegibilidad**

A continuación, en la Tabla 1, se presentan los criterios de elegibilidad establecidos para la selección de artículos.

#### **Tabla 1**

*Criterios de elegibilidad*

<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Artículos empíricos basados en modelos de investigación preclínica y clínica</li> <li>b) Artículos cuya muestra o población diana esté compuesta por roedores (ratones y/o ratas) y/o humanos</li> <li>c) Artículos que estudian la posible implicación del cerebelo en el desarrollo y/o mantenimiento de la adicción a nicotina</li> <li>d) Artículos publicados entre 1990 y 2022</li> <li>e) Artículos en cualquier idioma</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Aquellos derivados de los propios criterios de inclusión</li> <li>b) Artículos publicados sobre estudios de caso único</li> <li>c) Artículos sobre uso de cigarrillos electrónicos</li> <li>d) Artículos enfocados en los efectos únicamente motores del consumo agudo de nicotina sobre las funciones cerebelosas</li> </ul>

### 2.3. Fuentes de información

En septiembre de 2023, se ha realizado una búsqueda sistemática combinando los términos “cerebellum”, “addiction” y “nicotine”, en las bases de datos Web of Science, Pubmed y PubPsych, y recogiendo todos los artículos obtenidos desde la fecha en la que se publicó el primero de ellos hasta el año 2022.

Las bases de datos incluidas en el proceso de búsqueda se han seleccionado por ser plataformas de información y registros científicos que proporcionan acceso a una gran cantidad de datos bibliográficos, incluyendo diversas revistas académicas, relacionados con la pregunta de investigación de la actual revisión sistemática. Son herramientas integrales que juegan un papel crucial en la investigación científica y académica, facilitando el acceso a un extenso volumen de información. Permiten realizar una investigación avanzada, incluyendo ecuaciones de búsqueda complejas y filtrando la información que se desea consultar.

Web of Science es una base de datos multidisciplinaria que cubre una amplia gama de disciplinas académicas y científicas, aunque principalmente se centra en ciencias, tecnología, medicina y ciencias sociales. Se actualiza continuamente para incorporar nuevas revistas científicas y recursos, lo que extiende constantemente su cobertura en diversas áreas del conocimiento.

PubMed es una herramienta esencial que se centra en el campo de la medicina, la biomedicina y ciencias de la salud. Proporciona acceso a una gran cantidad de literatura científica y recursos que son fundamentales para la investigación, la práctica clínica y la educación médica.

PubPsych es un recurso en línea que permite la revisión de información científica en el campo de la psicología y disciplinas relacionadas. Incluye publicaciones en varios idiomas, lo

que lo convierte en una opción valiosa para investigadores que buscan literatura en idiomas distintos al inglés.

## 2.4. Estrategia de búsqueda

En la Tabla 2 se detallan los términos y las combinaciones empleadas en cada una de las bases de datos seleccionadas para realizar la búsqueda de artículos. La combinación de términos mediante la que se ha recopilado mejores resultados ha sido: (((((nicotine) OR (tobacco)) OR (smoke)) OR (cigarette)) AND (addiction)) AND (cerebellum).

**Tabla 2**

*Ecuaciones de búsqueda*

<b>Ecuación de búsqueda</b>	<b>Base de datos</b>
(((ALL=(nicotine)) OR ALL=(tobacco)) OR ALL=(smoke)) OR ALL=(cigarette)) AND ALL=(addiction)) AND ALL=(cerebellum)	Web of Science
(((nicotine) OR (tobacco)) OR (smoke)) OR (cigarette)) AND (addiction)) AND (cerebellum)	PubMed
addiction AND cerebellum AND ((nicotine) OR (smoker) OR (cigarette) OR (tobacco))	PubPsych

## 2.5. Codificación

A continuación, se presentan las distintas variables y su codificación:

Consumo de nicotina: esta variable se ha medido de maneras diferentes en cada uno de los estudios incluidos. En algunos de ellos, se ha analizado el nivel de monóxido de carbono (CO) espirado, proporcionando una evaluación biológica cuantitativa del consumo (Herning et al., 1983). Otras investigaciones se han basado en autorregistros ofrecidos por los propios participantes (nº. de cigarrillos de tabaco consumidos al día, nº. de paquetes de tabaco consumidos al año).

Síndrome de abstinencia a la nicotina: el cese del consumo de nicotina provoca unos efectos fisiológicos y psicológicos característicos que pueden ser observables y medibles mediante el uso de cuestionarios o escalas en las que el propio participante informa de los síntomas que presenta (cuestionario de abstinencia de Shiffman-Jarvik, escala *Wisconsin Smoking Withdrawal*). La ira, la ansiedad, la depresión, la dificultad para concentrarse, la impaciencia, el insomnio y la inquietud son algunas de las manifestaciones del síndrome de abstinencia, que suelen mostrarse durante la primera semana y permanecen un promedio de entre 2 a 4 semanas. Otros síntomas pueden ser estreñimiento, tos, mareo y úlceras en la boca (Hughes, 2007).

Nivel de deseo (*craving*): el *craving* se define como la sensación intensa y urgente de querer consumir una sustancia con potencial adictivo, que se produce como consecuencia de las adaptaciones permanentes en la función cerebral provocadas por el consumo prolongado de la droga. Puede ser desencadenado por situaciones o estímulos específicos relacionados con la adicción y puede ser difícil de resistir para las personas que intentan abstenerse del consumo (Anton, 1999; Tiffany, 1999; Seo y Sinha, 2014). Para su evaluación, se hace uso de cuestionarios o escalas que mediante las cuales los/las participantes pueden registrar los síntomas asociados que han aparecido en diversos contextos (por ejemplo, cuestionario breve sobre el deseo de fumar, *Questionnaire of Smoking Urges*, escala analógica visual para el *craving* – VASc, o escala *Wisconsin Smoking Urges*).

Grado de dependencia a la nicotina: la dependencia a esta sustancia se representa por la aparición de la tolerancia mediada por neuroadaptaciones que se producen como consecuencia del consumo prolongado. Esto significa que se necesita consumir cada vez más nicotina para experimentar los mismos efectos. Por otra parte, aparece el síndrome de abstinencia cuando se abandona el consumo (Markou, 2008). Comúnmente, esta variable se evalúa mediante la escala para la dependencia a la nicotina Fagerström (Heatherston et al., 1991).

Volumen de materia gris: Las capas corticales establecen la estructura de la materia gris y las áreas neuroanatómicas del cerebro, siendo vitales para su funcionamiento y el procesamiento de la información. Irregularidades en la formación, el desarrollo, la organización o el tamaño de estas capas pueden influir en la fisiología y las funciones cognitivas cerebrales (Assaf, 2019). Con el objetivo de evaluar esta variable y observar si presenta relación con alteraciones cognitivas, emocionales o conductuales, se analiza el volumen de materia gris mediante resonancia magnética estructural. Se ha observado una reducción del volumen de materia gris en diversas enfermedades mentales (Adler et al., 2005; Kim et al., 2008; Yang et al., 2022).

Volumen de materia blanca y actividad cerebral o conectividad funcional: Las conexiones de materia blanca son la base de las redes neuronales que respaldan las funciones neuroconductuales. La integridad de la fibra influye en gran medida en la eficiencia de las redes cerebrales. Las lesiones en la materia blanca suelen afectar el funcionamiento cognitivo (Filley y Fields, 2016). Es posible que las funciones superiores estén vinculadas a la materia blanca en el tronco del encéfalo y el cerebelo (Schmahmann y Pandya, 2008). La resonancia magnética funcional es una técnica de neuroimagen altamente efectiva que ha ofrecido perspectivas inigualables sobre la estructura general de la materia blanca y ha posibilitado la identificación de conexiones con trastornos neuroconductuales (Filley, 2012). Últimamente, ha habido un gran interés en emplear imágenes por resonancia magnética de difusión para obtener detalles sobre la conectividad anatómica cerebral. Esto se logra midiendo cómo el agua se difunde de manera anisotrópica en las vías de materia blanca del cerebro. Una de las medidas que se obtienen con frecuencia a partir de estos datos es la anisotropía fraccionaria (FA), que indica qué tan direccionada es la estructura del tracto en una región específica (Smith et al., 2006). Tanto la

magnitud como la direccionalidad de la difusión de agua se ve afectada por la arquitectura del tejido subyacente y puede demostrar, por ejemplo, alteraciones en la microestructura axonal o desmielinización (Wardlaw et al., 2015).

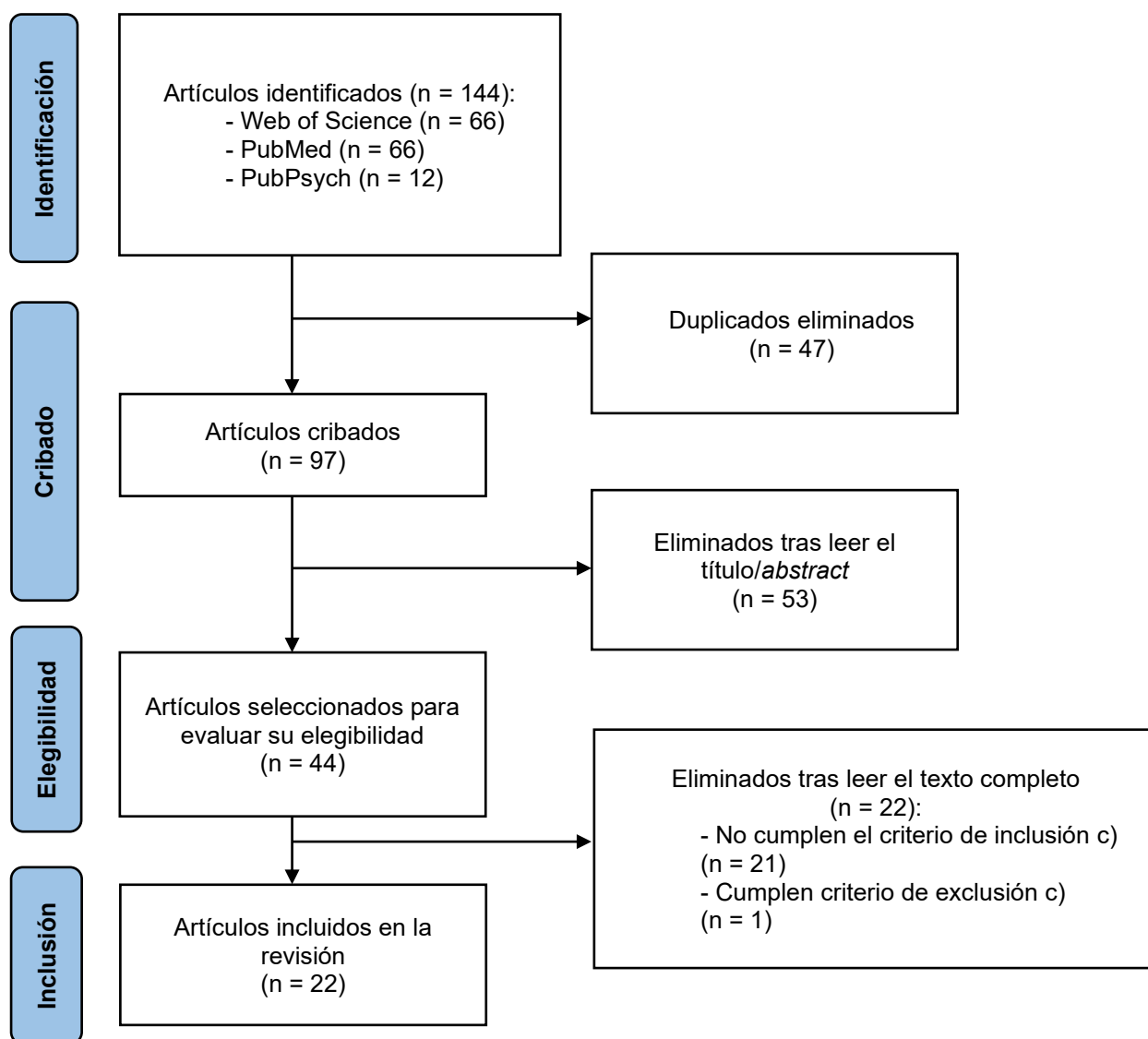
### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Selección de los estudios

En la Figura 1 se plasma el diagrama de flujo correspondiente con el proceso de cribado llevado a cabo en la actual revisión sistemática.

**Figura 1**

*Diagrama de flujo según PRISMA*



De los 144 artículos obtenidos tras la búsqueda inicial se descartaron aquellos que aparecieron duplicados en las diferentes bases de datos (n = 47). Posteriormente, de acuerdo

con los criterios de elegibilidad seleccionados en la actual revisión, se rechazaron 53 resultados tras la lectura del título/*abstract* al no cumplir con los criterios de inclusión, dado que, por ejemplo, algunos estudios estaban basados en modelos de investigación preclínica con muestras compuestas por animales no humanos y no roedores (n = 7), otros centraban su atención en la exploración de otras enfermedades y no en la adicción a la nicotina (n = 3), y varios de ellos se enfocaban en el análisis de otro tipo de sustancias psicoactivas (n = 22), como el cannabis, el alcohol, la cocaína o el betel quid.

Después de realizar el cribado, se consideraron adecuados 44 artículos para su lectura completa con el objetivo de evaluar su elegibilidad. En última instancia, 22 artículos cumplían con los requisitos de inclusión y fueron elegidos para llevar a cabo la revisión sistemática. Todos ellos señalaban la posible implicación del cerebelo en el desarrollo de la adicción a la nicotina, por medio del análisis de diferentes parámetros como el volumen de materia gris o el nivel de conectividad funcional evaluados con técnicas de neuroimagen (principalmente, resonancia magnética estructural y funcional), dentro de los campos de la neurociencia, la psicobiología y la genética. La muestra o población diana de los artículos seleccionados está compuesta por sujetos humanos consumidores de nicotina y, en la mayoría de los casos, por un grupo de participantes no fumadores que adquieren la función de grupo control.

### 3.2. Características de los estudios

A continuación, en la Tabla 3, se recoge la información acerca de cada uno de los estudios seleccionados en la presente revisión sistemática.

**Tabla 3**

Resultados

AUTOR/ES	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	VARIABLES MEDIDAS	RESULTADOS	LIMITACIONES
Cai et al., 2022	Investigación experimental, diseño cuantitativo	46 participantes: 23 fumadores dependientes a la nicotina (6M y 17H), edad $45.7 \pm 6.8$ ; y 23 no fumadores (6M y 17H), edad $43.8 \pm 9.4$	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Volumen de materia gris y blanca en el cerebelo (Imagen por resonancia magnética estructural 3D, con escáner 3T TIM - Trio)</p> <p><b>VD:</b> Conectividad funcional en estado de reposo en el circuito cerebelo-estriado (Imagen por resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxígeno en sangre - iMR funcional BOLD, con escáner 3T TIM - Trio)</p>	Volumen de materia gris menor en los fumadores dependientes a la nicotina, en el cerebelo (bilateral) - Crus I, en comparación con los no fumadores. Conectividad funcional en estado de reposo significativamente mayor entre el caudado bilateral, el cerebelo izquierdo y la circunvolución temporal media derecha en fumadores dependientes de nicotina, en comparación con los controles no fumadores. La fuerza de la conectividad funcional en estado de reposo cerebelo-estriado mediaba completamente la relación entre el volumen del cuerpo estriado y la dependencia a la nicotina en los fumadores.	Al ser un estudio transversal no pudo sacar conclusiones de asociación causal sobre el tabaquismo y la dependencia a la nicotina. Se requieren estudios longitudinales para ello. Tamaño de muestra pequeño.
Wen et al., 2022	Investigación experimental, diseño cuantitativo	56 participantes fumadores: 24M (edad $24.5 \pm 2.95$ ) y 32H (edad $22.63 \pm 2.7$ ); y 63 participantes no fumadores o controles:	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VI:</b> Nivel de <i>craving</i> (deseo intenso; cuestionario breve sobre el deseo de fumar)</p>	En comparación con los no fumadores, los fumadores tenían una ReHo significativamente mayor en el lóbulo posterior del cerebelo derecho (Crus1/2), y una ReHo más baja en el lóbulo anterior del cerebelo izquierdo extendiéndose hacia el	El número de participantes en cada grupo es relativamente pequeño; la edad o el nivel educativo no coincidían bien entre los grupos. Este estudio está escalonado, se necesita un

		<p>25M (edad 24.22 ± 3.41) y 38H (edad 22.58 ± 3.12)</p>	<p><b>VD:</b> Actividad cerebral espontánea en estado de reposo mediante el método de homogeneidad regional (ReHo; imagen por resonancia magnética funcional, con escáner GE Signa HDx 3.0-T con una bobina de cabeza estándar de 8 canales)</p>	<p>giro temporal inferior y el giro fusiforme. Se identificó un efecto significativo en la ReHo de la interacción entre el tabaquismo y el sexo en el cerebelo izquierdo Crus I extendiéndose hacia el giro temporal inferior; estriado ventral derecho y putamen. Los fumadores masculinos tenían una ReHo más baja que los no fumadores en estas regiones, pero no se observaron diferencias entre las fumadoras y las no fumadoras; los hombres fumadores demostraron menor ReHo que las mujeres fumadoras en estas regiones. La ReHo en el cerebelo izquierdo Crus 1 se correlacionó más fuertemente con el deseo en los fumadores masculinos que en las fumadoras.</p>	<p>estudio longitudinal para sacar conclusiones sobre si las diferencias de sexo son causa o consecuencia de la adicción a la nicotina.</p>
<p>Zhang et al., 2022</p>	<p>Investigación experimental, diseño cuantitativo</p>	<p>89 participantes masculinos: 24 fumadores con sobrepeso (edad 31.80 ± 1.16), 28 fumadores con peso normal (edad 31.29 ± 1.05), 19 no fumadores con sobrepeso (edad 33.05 ± 1.39) y 28 no fumadores con peso normal (edad 31.68 ± 1.24)</p>	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström) <b>VI:</b> Peso corporal (Índice de masa corporal)</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Conectividad funcional local en estado de reposo mediante el método de homogeneidad regional (ReHo; imagen por resonancia magnética funcional, con escáner Siemens Magnetom Skyra 3.0T)</p>	<p>El principal efecto de la adicción al tabaco se manifiesta en el lóbulo posterior derecho del cerebelo, entre otras áreas. Los fumadores, en comparación con los controles sanos, mostraron una ReHo anormal, especialmente en el lóbulo occipital y el lóbulo posterior del cerebelo, independientemente del estado de peso.</p>	<p>La causalidad entre la actividad cerebral y el desarrollo de trastornos relacionados con la adicción sigue siendo inexplicable mediante estudio transversal. Solo se reclutaron individuos con sobrepeso y se excluyeron a personas con obesidad (IMC &gt; 30). El tamaño de la muestra es pequeño y los sujetos reclutados fueron hombres adultos, mientras que no se incluyeron mujeres, por lo que los resultados no son aplicables a toda la población.</p>



Gray et al., 2020	Investigación experimental, diseño cuantitativo	<p>19615 participantes para el análisis del volumen de materia gris (10503 M y 9112 H; edad <math>62,9 \pm 7.5</math>): 369 fumadores actuales, 3873 exfumadores y 15373 no fumadores (controles)</p> <p>17760 participantes para el análisis del volumen de materia blanca (9565 M y 8195 H; edad <math>62,9 \pm 7.4</math>): 312 fumadores actuales, 3460 exfumadores y 13988 no fumadores (controles)</p>	<p><b>VI:</b> N°. de cigarrillos consumidos al día; n°. de años consumiendo cigarrillos (autoinformes)</p> <p><b>VD:</b> Volumen de materia gris y blanca cerebral (imágenes por resonancia magnética estructural y funcional, escáner Siemens Skyra 3T)</p>	<p>En los análisis primarios, haber fumado alguna vez y la duración del consumo se asociaron significativamente, y los cigarrillos consumidos al día se asociaron marginalmente con un menor volumen total de materia gris. Fumar alguna vez se asoció con una reducción del volumen del cerebelo derecho - lóbulo VIIIa. Haber fumado alguna vez se asoció significativamente con un volumen elevado de hiperintensidad de la sustancia blanca y la duración del consumo se asoció significativamente con una reducción del volumen total de materia blanca. Con respecto a tractos específicos, fumar alguna vez se asoció con un aumento de la difusividad media (una medida principal de la microestructura de la materia blanca: los niveles elevados suelen indicar una integridad estructural reducida) en el pedúnculo cerebeloso medio.</p>	<p>Los datos son transversales y, por lo tanto, no se puede desentrañar la causalidad de estos vínculos entre el tabaquismo y la estructura cerebral identificados. La muestra de imágenes del Biobanco del Reino Unido tiende a consistir en individuos de un nivel socioeconómico más alto que la población general, lo que limita la generalización de los resultados. La edad media oscila sobre los 60 años y, por lo tanto, es posible que los hallazgos no se generalicen a poblaciones mayores o más jóvenes.</p>
Qian et al., 2019	Investigación experimental, diseño cuantitativo	<p>73 participantes fumadores y 41 no fumadores (edad <math>38.5 \pm 7.4</math>), todos masculinos. Posteriormente, se dividió a los participantes fumadores en 44 <i>relapsers</i> (los que continuaron fumando tras el tratamiento; edad <math>39 \pm 6.5</math>) y 29 <i>quitters</i> (aquellos que mantuvieron la abstinencia; edad <math>38 \pm 7.3</math>)</p>	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VI:</b> Tratamiento con vareniclina en el grupo de fumadores</p> <p><b>VI:</b> Nivel de CO espirado</p> <p><b>VD:</b> Conectividad funcional en estado de reposo (Imagen por resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxígeno en sangre - iMR funcional BOLD)</p> <p><b>VD:</b> Volumen de materia gris (imagen por resonancia magnética estructural, con escáner 3.0 Tesla GE Signa)</p>	<p>La FC entre el tálamo medial dorsal izquierdo y el cerebelo izquierdo (lóbulo VII) mostró una diferencia significativa entre los tres grupos. El análisis post hoc reveló que la diferencia se debió a la menor conectividad en los <i>relapsers</i> en comparación con los no fumadores y los que dejaron de fumar.</p>	<p>Al tratarse de un análisis transversal, no se puede inferir si estos cambios estructurales y funcionales son rasgos predisponentes o efecto del consumo de sustancias. Únicamente se utilizó vareniclina en el tratamiento para dejar de fumar. Se necesita realizar más investigaciones que incluyan más métodos de tratamiento para confirmar y ampliar los resultados.</p>

Liao et al., 2018	Investigación experimental, diseño cuantitativo	129 participantes: 40 dependientes a la ketamina y a la nicotina (8M y 32H; edad 26.8 ± 4.93), 45 dependientes a la nicotina (8M y 37H; edad 27.9 ± 5.60), 44 controles sanos (10M y 34H; edad 26.3 ± 5.84)	<p><b>VI:</b> Nivel de deseo (<i>craving</i>) de ketamina y nicotina (Escala analógica visual para el <i>craving</i>-VASc)</p> <p><b>VD:</b> Activación cerebral (imagen por resonancia magnética funcional, con escáner 3T Siemens Trio) durante la visualización de 3 grupos de películas (uno con contenido sexual, uno con contenido sobre la ketamina y uno con contenido sobre la nicotina)</p>	En el caso de las películas con contenido sexual, se observó un aumento de la activación en el cerebelo izquierdo y la corteza temporal media en los no consumidores de ketamina (fumadores y controles), en comparación con los consumidores crónicos de ketamina.	Los antecedentes de uso de ketamina, tabaquismo y experiencia sexual son variables no controladas en el estudio. Solo se ha controlado la abstinencia de consumo de ketamina y de nicotina de los consumidores de ketamina, mientras que la abstinencia de nicotina de los fumadores se basó únicamente en autoinformes.
Shen et al., 2018	Investigación experimental, diseño cuantitativo	81 participantes fumadores (edad 38.24 ± 6.81) y 41 no fumadores (edad 38.46 ± 8.60), todos masculinos.	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VI:</b> Número de paquetes de tabaco consumidos al año</p> <p><b>VD:</b> Volumen cerebelar total de materia blanca y materia gris (imagen por resonancia magnética estructural, con escáner 3.0T GE SIGNA)</p> <p><b>VD:</b> Volumen de materia blanca y materia gris en los lóbulos cerebelares (imagen por resonancia magnética estructural, con escáner 3.0T GE SIGNA)</p> <p><b>VD:</b> Conectividad funcional (CF) en estado de reposo de la red neuronal por defecto (DMN; Imagen por resonancia magnética funcional, con escáner 3.0T GE SIGNA)</p>	El análisis del volumen lobular reveló que el Crus I derecho era menor en los fumadores en comparación con los no fumadores. Hubo una tendencia hacia un Crus I izquierdo más pequeño en los fumadores, en comparación con los no fumadores. En cuanto al análisis lobular, los fumadores mostraron un volumen de Crus I izquierdo y Crus I derecho menor. Correlación negativa entre el volumen de materia gris del Crus I izquierdo y el grado de dependencia a la nicotina. Los fumadores mostraron CF más baja entre el Crus I bilateral y las regiones del cerebro involucradas en la DMN. Los fumadores también mostraron CF menor entre el Crus I bilateral y las regiones del cerebro asociadas con la planificación motora. También se encontró CF inferior entre el Crus I derecho y el lóbulo temporal y la circunvolución frontal inferior en fumadores. La CF con el área motora suplementaria bilateral, el precúneo bilateral y el lóbulo paracentral derecho se correlacionó negativamente con los cigarrillos consumidos al día.	Debido al diseño transversal, no se puede determinar la relación causal entre el tabaquismo y las alteraciones cerebelosas; todos los participantes son hombres; las imágenes se obtuvieron apenas diez minutos después del último cigarrillo, por lo que es posible que los hallazgos de conectividad funcional se puedan atribuir al tabaquismo agudo más que al tabaquismo crónico.

Huang et al., 2017	Investigación experimental, diseño cuantitativo	66 participantes fumadores y 37 no fumadores (edad 38.21 ± 8.49), todos masculinos. Posteriormente, se dividió a los participantes fumadores en <i>relapsers</i> (los que continuaron fumando tras el tratamiento; edad 38.61 ± 6.81) y <i>quitters</i> (aquellos que mantuvieron la abstinencia; edad 38.96 ± 6.77)	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VI:</b> Tratamiento con vareniclina en el grupo de fumadores</p> <p><b>VI:</b> Nivel de CO espirado</p> <hr/> <p><b>VD:</b> volumen de materia blanca (imágenes de resonancia magnética funcional, con escáner de RM 3.0T GE)</p> <p><b>VD:</b> anisotropía fraccionada (AF; imágenes de tensor de difusión utilizando una secuencia SE-EPI)</p>	Los principales efectos de grupo en la AF aparecen en el cerebelo derecho. Los que recayeron tenían una AF significativamente mayor en el cerebelo derecho que los no fumadores y los que dejaron de fumar.	Tamaño de la muestra modesto; todos los sujetos son hombres; no se recopilaron medidas clínicas detalladas del grupo de no fumadores.
Weywadt et al., 2017	Investigación experimental, diseño cuantitativo	119 participantes: 40 fumadores actuales (edad 57 ± 1.41; 22M y 18H), 41 exfumadores (edad 61 ± 1.60; 26M y 15H), y 38 controles no fumadores (edad 61 ± 1.36; 27M y 11H)	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström e Inventario de Wisconsin sobre motivos de dependencia del tabaquismo)</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Conectividad funcional (Imagen por resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxígeno en sangre - iMR funcional BOLD, con escáner 3T Siemens Trio), durante la ejecución de la tarea Go/No-Go</p>	En todos los participantes, la inhibición de la respuesta exitosa se asoció con diferencias sólidas en la señal BOLD en una red generalizada que incluía el cerebelo. El análisis de todo el cerebro reveló diferencias significativas entre los grupos en la activación del cerebelo izquierdo. En cuanto a la inhibición de la respuesta, hubo un mantenimiento general de la activación en el cerebelo para los que alguna vez fumaron en comparación con una desactivación relativa para los que nunca fumaron. No hubo diferencia entre los fumadores actuales y los exfumadores.	No se investigó la edad como una variable de interés; limitación en la discusión sobre el procesamiento de errores al usarse una tarea "simple" Go/No-Go y basar los análisis en unas pocas pruebas de error; mayor dependencia de la nicotina y antecedentes de tabaquismo más prolongados en comparación con estudios con muestras más jóvenes; se usó una métrica categórica de logro educativo en lugar de una variable continua; la identificación del grupo de la muestra se basó en el autoinforme y no en la confirmación biológica.
Garrison et al., 2016	Investigación experimental, diseño cuantitativo	23 participantes fumadores (10M y 13H; edad 26,7 ± 7.1), y 23 no fumadores (9M y 14H; edad 27,4 ± 7.3)	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström); número de cigarrillos fumados al día; edad de inicio del consumo de tabaco; número de años fumando; niveles de CO espirado</p>	Durante la evocación de imágenes relajantes: los fumadores, en comparación con los no fumadores, mostraron una menor conectividad entre el precúneo y el cerebelo. Durante la evocación de imágenes estresantes: los fumadores, en comparación con los no fumadores, mostraron una DCI más baja en el cerebelo.	No se incluyeron imágenes asociadas al consumo de nicotina; se obtuvieron medidas de dependencia a la nicotina relativamente bajas en los participantes fumadores y un inicio tardío del consumo; los procesos cognitivos implicados se han razonado hacia atrás a

			<p><b>VD:</b> Distribución de conectividad funcional intrínseca (DCI; Imagen por resonancia magnética funcional, con escáner Siemens Trio 3-Tesla), durante la evocación de imágenes (comida favorita, situaciones de estrés y situaciones relajantes)</p>	<p>partir de patrones de activación cerebral; es decir, usando inferencia inversa. Las interpretaciones están limitadas por el entorno de la tarea (comida favorita personalizada, estrés o imágenes neutrales y relajantes).</p>
Froeliger et al., 2015	Investigación experimental, diseño cuantitativo	<p>16 participantes fumadores: 8 con tratamiento de N-acetilcisteína (2M y 6H; edad 35 ± 14.4) y 8 con placebo-grupo control (3M y 5H; edad 38 ± 9.6)</p>	<p><b>VI:</b> Tratamiento aleatorizado con N-acetilcisteína o con placebo  <b>VI:</b> Nivel de CO espirado  <b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Mantenimiento de la abstinencia (nivel de CO espirado)  <b>VD:</b> Nivel de deseo (<i>craving</i>) y síntomas de abstinencia (Cuestionario de abstinencia de Shiffman-Jarvik)  <b>VD:</b> Estado de ánimo (Escala de afectividad PANAS)  <b>VD:</b> Conectividad funcional en estado de reposo - rsFC (imagen por resonancia magnética funcional, con escáner Siemens Magnetom TrioTim 3T)</p>	<p>En comparación con el placebo, los fumadores que recibieron N-acetilcisteína exhibieron rsFC más fuerte entre el núcleo accumbens izquierdo (L-NAcc) y la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) y el cerebelo bilateral. La rsFC entre el L-NAcc y el cerebelo se correlacionó negativamente con el nivel de CO y el deseo. Además, la rsFC en este circuito se correlacionó positivamente con el afecto positivo.</p> <p>Tamaño de la muestra pequeño; El diseño del estudio no permitió disociar los efectos de la N-acetilcisteína frente a la nicotina y/o el tabaco en las rsFC.</p>

Wetherill et al., 2015	Investigación experimental, diseño cuantitativo	<p>87 participantes: 19 consumidores de cannabis y no de tabaco (Cs; 9M y 10H), edad <math>28 \pm 6.9</math>; 23 consumidores de cannabis y de tabaco (TCs; 5M y 18H), edad <math>30.1 \pm 8.9</math>; 24 consumidores de tabaco y no de cannabis (Ts; 10M y 14H), edad <math>36 \pm 11.7</math>; 21 participantes controles no consumidores de cannabis ni tabaco (HC; 7M y 14H), edad <math>30.6 \pm 8.6</math></p>	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)  <b>VI:</b> Consumo de sustancias a lo largo de la vida (Addiction Severity Index)  <b>VI:</b> Consumo de sustancias en los últimos 30 días (Autorregistro Timeline Follow-Back)</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Conectividad funcional en estado de reposo de la red neuronal por defecto (DMN; Imagen por resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxígeno en sangre - iMR funcional BOLD, con escáner de cuerpo entero 3 Tesla Trio)</p>	<p>Diferencias grupales significativas entre la corteza cingulada posterior y las regiones de la corteza temporal, el cerebelo, el parahipocampo y la corteza prefrontal medial, en Cs, en TCs, y en Ts mostrando una menor fuerza de conectividad de la corteza temporal en la corteza cingulada posterior. Los Cs y los Ts muestran una menor conectividad entre la corteza cingulada posterior y el cerebelo (Crus I/II). Los Ts mostraron una conectividad mayor entre la corteza cingulada posterior y el cerebelo (lóbulo bilateral VIIIb) en comparación con los controles. No hubo diferencias significativas entre los CTs en comparación con los Cs; los CTs en comparación con los Ts, o entre los Cs y los Ts.</p>	<p>Imposibilidad de disociar los efectos causales del consumo de cannabis y tabaco de los factores biológicos predisponentes. Las medidas conductuales, como la impulsividad o la búsqueda de sensaciones, pueden diferir entre grupos y contribuir a estos hallazgos. Los análisis se centraron en una sola semilla en la DMN y los hallazgos se limitan a la conectividad funcional de la corteza cingulada posterior. Para abordar esta limitación, las investigaciones futuras deberían explorar análisis adicionales dentro y entre redes. Tamaño de la muestra pequeño.</p>
Wetherill et al., 2015	Investigación experimental, diseño cuantitativo	<p>19 participantes consumidores de cannabis (C; 9M y 10H; edad <math>28 \pm 6.7</math>); 21 consumidores de cannabis y tabaco (CT; 5M y 16H; edad <math>30,9 \pm 8.8</math>); 21 consumidores de tabaco (T; 9M y 12H; edad <math>34,3 \pm 9.4</math>); 21 controles sanos (HC; 7M y 14H; edad <math>30,5 \pm 8.8</math>)</p>	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)  <b>VI:</b> Consumo regular de cannabis (test de orina y saliva)  <b>VI:</b> Consumo de cannabis (y otras drogas) a lo largo de la vida (<i>Addiction Severity Index</i>)  <b>VI:</b> Consumo de cannabis, nicotina (y otras drogas) en los últimos 30 días (<i>Timeline Follow-Back</i>)</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Volumen de materia gris (imagen por resonancia magnética estructural, con escáner de cuerpo entero Siemens 3 Tesla Trio)</p>	<p>Los análisis de todo el cerebro revelaron diferencias significativas en el volumen de materia gris entre los grupos en el cerebelo izquierdo. Los CT y los T mostraron un menor volumen de materia gris en el cerebelo izquierdo, a comparación con los controles sanos.</p>	<p>Al ser un estudio transversal no se puede diferenciar los efectos causales del consumo de cannabis y tabaco de los factores biológicos predisponentes. El tamaño de la muestra también impide examinar cómo otros factores, como el sexo y las vulnerabilidades genéticas, pueden influir en estos resultados.</p>

Franklin et al., 2014	Investigación experimental, diseño cuantitativo	80 participantes dependientes a la nicotina (DN): 39M (edad 31.9 ± 10.6) y 41H (edad 35.7 ± 11.1); y 80 participantes no dependientes o controles: 39M (edad 30.9 ± 7.2) y 41H (edad 33.2 ± 7.5)	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VI:</b> Número de paquetes de tabaco consumidos al año</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Volumen de materia gris (Imagen por resonancia magnética estructural, con escáner de cuerpo entero Siemens 3 Tesla Trio)</p>	El VMG global total no fue diferente entre DN y controles; el VMG global total fue mayor en los DN masculinos en comparación con los DN femeninos y en los controles masculinos en comparación con los controles femeninos. En comparación con los controles, los DN mostraron menor VMG en el cerebelo bilateral. Las mujeres DN tenían menor VMG que las mujeres controles en el cerebelo izquierdo. Los hombres DN tenían significativamente menor VMG en el cerebelo bilateral en comparación con los hombres controles. El VMG en el cerebelo izquierdo se acercó a una correlación inversa significativa con el número de paquetes consumidos por año en los hombres. No se encontraron asociaciones significativas entre VMG y cigarrillos consumidos al día y el grado de dependencia a la nicotina.	No hay evidencia concluyente de que la exposición al humo del cigarrillo, definida por paquetes-año, afecte a la morfometría cerebral. Los paquetes consumidos al año son una medida derivada de las respuestas subjetivas de los individuos a sólo dos ítems relacionados con el tabaquismo. La medida supone que la conducta de fumar no ha cambiado desde el inicio. Las diferencias preexistentes en el VMG podrían predisponer a un individuo a una serie de aspectos del consumo de drogas. El uso de exploraciones ponderadas en T1 para identificar cambios en la estructura cerebral in vivo en humanos tiene cierta vulnerabilidad.
Shuilian et al; 2014	Investigación experimental, diseño cuantitativo	39 participantes masculinos: 20 fumadores (edad 30 ± 4) y 19 controles sanos no fumadores (edad 29 ± 5)	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström); número de paquetes de tabaco consumidos al año</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Actividad cerebral en estado de reposo (imagen por resonancia magnética funcional, con escáner 3.0 Tesla Siemens)</p>	En comparación con los controles sanos, los fumadores mostraron que fALFF aumentó significativamente en el lóbulo posterior del cerebelo izquierdo. Las regiones que mostraron una disminución de fALFF en los fumadores incluyeron el lóbulo anterior del cerebelo izquierdo. Las regiones que mostraron una disminución de fALFF en los fumadores empedernidos (nº. paquetes al año > 20) incluyeron el lóbulo posterior del cerebelo derecho/izquierdo, en comparación con los fumadores leves.	El tamaño de la muestra fue pequeño; en el análisis de fumadores con diferentes cantidades de paquetes consumidos al año y distinta puntuación en la escala Fagerström, no se pudo realizar un análisis cuantitativo debido al pequeño tamaño de la muestra de fumadores.

Yalachkov et al., 2013	Investigación experimental, diseño cuantitativo	30 participantes: 15 fumadores (8M y 7H), edad $28.3 \pm 3.7$ ; y 15 no fumadores (9M y 6H), edad $27 \pm 5.01$	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VI:</b> Síndrome de abstinencia a la nicotina (<i>Wisconsin Smoking Withdrawal Scale</i>)</p> <p><b>VI:</b> Nivel de Craving o deseo intenso por fumar (<i>Questionnaire of Smoking Urges</i>)</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Reconocimiento de estímulos (4 objetos cotidianos comunes y 4 objetos relacionados con el hábito de fumar), mediante modalidad visual y háptica</p> <p><b>VD:</b> Nivel de actividad cerebral (Imagen por resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxígeno en sangre - iMR funcional BOLD, con escáner Magneto Allegra 3-T), durante la exposición a imágenes</p>	<p>Los fumadores mostraron una mejor capacidad de reconocimiento háptico en todos los estímulos experimentales a comparación con los no fumadores. La gravedad de la dependencia de la nicotina y la preferencia específica por la modalidad háptica sobre los estímulos visuales relacionados con el hábito de fumar, en los participantes fumadores, se correlacionaron positivamente en la circunvolución fusiforme derecha/corteza temporal inferior/cerebelo (FG/ITC/CER).</p>	<p>Limitaciones en el tamaño del efecto con respecto a las puntuaciones obtenidas para el grado de dependencia a la nicotina: algunas regiones del cerebro podrían activarse sólo en fumadores con niveles particularmente altos de dependencia.</p> <p>Dudosa validez de la manipulación de la saliencia de los estímulos presentados. Los estímulos visuales empleados tal vez no fueron lo suficientemente destacados como para inducir respuestas reactivas, mientras que los hápticos podrían superar este umbral y evocar señales de resonancia magnética funcional más altas. El uso de escala de grises en lugar de imágenes en color en los estímulos visuales podría ser otra limitación.</p>
Kühn et al., 2012	Investigación experimental, diseño cuantitativo	55 participantes: 33 fumadores dependientes a la nicotina (20M y 13H), edad $33.5 \pm 12$ ; y 22 no fumadores (11M y 11H), edad $31.6 \pm 10$	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VI:</b> Nivel de CO espirado</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Volumen de materia gris y blanca en el cerebelo (Imagen por resonancia magnética estructural, con escáner 3T TIM - Trio)</p>	<p>Menor volumen de materia gris en el hemisferio derecho del cerebelo, sección Crus I, en los fumadores dependientes a la nicotina en comparación con los no fumadores. No hay diferencias en el volumen de materia blanca entre fumadores y no fumadores. Correlación negativa entre la reducción del volumen de materia gris en Crus I y las puntuaciones de dependencia a la nicotina en la escala Fagerström en los fumadores.</p>	N.R.
Yu et al., 2011	Investigación experimental, diseño cuantitativo	16 participantes fumadores (edad $41.6 \pm 5.5$ ) y 16 participantes no fumadores (edad $39.2 \pm 4.5$ ), todos masculinos.	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p>	<p>En comparación con los no fumadores, los fumadores crónicos mostraron un volumen de materia gris significativamente menor en la amígdala del cerebelo. Los fumadores</p>	<p>Tamaño de la muestra bastante pequeño; puede haber falsos positivos. La evaluación del tabaquismo se basó en el autoinforme y no en la</p>

				crónicos también mostraron un menor volumen de materia blanca en el cerebelo.	confirmación con medidas biológicas. Algunos no fumadores pudieron tener historial de tabaquismo en el pasado. No se obtuvo información detallada sobre el consumo de alcohol. También podría ser que posibles diferencias grupales no registradas contribuyeran a los resultados. Sólo se estudió con fumadores masculinos y es posible que los resultados no se puedan generalizar a la población femenina.
Yalachkov et al., 2009	Investigación experimental, diseño cuantitativo	15 participantes fumadores (9M y 6H), edad 27,1 ± 3.8; y 15 no fumadores (9M y 6H), edad 28,7 ± 6.8	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström)</p> <p><b>VD:</b> Nivel de actividad cerebral (Imagen por resonancia magnética funcional, con escáner Magneto Allegra 3-Tesla) durante la exposición a imágenes divididas en 2 grupos principales (uno de imágenes asociadas al hábito de fumar cigarrillos, otro de imágenes cotidianas o controles)</p>	Mayor activación de la resonancia magnética funcional en los fumadores, en comparación con los no fumadores, durante la presentación de imágenes sobre estímulos relacionados con fumar en la red cerebral relacionada con el conocimiento del uso de herramientas y la representación de acciones, que comprendía la corteza premotora bilateral, el lóbulo parietal superior izquierdo y el cerebelo lateral derecho.	N.R.
Wüllner et al., 2008	Investigación experimental, diseño cuantitativo	14 participantes masculinos: 7 fumadores (edad 50.8 ± 6) y 7 no fumadores (edad 53.2 ± 9)	<p><b>VI:</b> Consumo de tabaco a lo largo de la vida</p> <p><b>VD:</b> Volumen de receptores alfa4beta2*, 48 horas después del último cigarrillo [imágenes in vivo de volúmenes de distribución (DV) de un radioligando de alfa4beta2*, mediante escáner Siemens ECAT Exact en modo 3D]</p>	Aumento distintivo de DV de receptores alfa4beta2* en el cerebelo y el tronco encefálico de los fumadores, incluido el pedúnculo cerebeloso medio, a comparación con los no fumadores.	N.R.



Zubieta et al., 2005	Investigación experimental, diseño cuantitativo	19 participantes fumadores (media de 15.8 ± 5.5 cigarrillos al día): 11M (edad 24.7 ± 7.8), y 8H (edad 29.8 ± 12.4), que habían mantenido abstinencia durante las 12 horas previas al estudio	<p><b>VI:</b> Grado de dependencia a la nicotina (Escala para la dependencia a la nicotina Fagerström); nivel de CO espirado</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC) mediante tomografía por emisión de positrones (Escáner PET Siemens ECAT 931/08–12). Se llevaron a cabo 6 medidas (1: línea base; 2: tras la inhalación del primer cigarrillo con nicotina; 3: línea base; 4: tras la inhalación del segundo cigarrillo con o sin nicotina; 5: línea base; 6: tras la inhalación del tercer cigarrillo con o sin nicotina)</p>	rFSC mayor tras el primer cigarrillo, en comparación con la línea base 1, en el cerebelo bilateral. rFSC mayor tras el primer cigarrillo, en comparación con la medida tras el cigarrillo desnicotinizado, en el cerebelo bilateral. El primer cigarrillo indujo aumentos más prominentes de rFSC en el cerebelo bilateral, a comparación con el segundo cigarrillo con nicotina.	N.R.
Martin-Sölch et al., 2001	Investigación experimental, diseño cuantitativo	19 participantes masculinos: 10 fumadores (edad 29.4 ± 8.7) y 9 controles no fumadores (edad 24.7 ± 3.5)	<p><b>VI:</b> Consumo de tabaco diario</p> <hr/> <p><b>VD:</b> Flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC) mediante tomografía por emisión de positrones (PET; tomógrafo Advance en modo 3D; GE Medical Systems), durante la ejecución de una tarea de reconocimiento de patrones con tres posibles condiciones de refuerzo (no refuerzo, refuerzo no monetario, recompensa monetaria)</p>	Mayor activación debido al refuerzo y la recompensa, a comparación con la condición de no refuerzo, en los no fumadores en el cerebelo derecho e izquierdo. La mayor activación aparece con la condición de recompensa monetaria. En el grupo de fumadores hubo aumento del rFSC en el cerebelo derecho e izquierdo, en las condiciones de refuerzo y de recompensa a comparación el no refuerzo, pero fueron más notables en la condición de recompensa monetaria.	No hay una medida directa de los cambios dopaminérgicos en el cerebro después de fumar en los sujetos. Un solo estudio no es suficiente para proporcionar evidencia para una interpretación u otra, y se deben realizar más estudios.

### **3.3. Resumen de los estudios**

#### **3.3.1. Volumen de Materia Gris (VMG)**

En todas las investigaciones donde se analizó, mediante resonancia magnética estructural, el volumen de materia gris (VMG) del cerebelo, se encontraron diferencias significativas entre los participantes fumadores y los no fumadores o controles, mostrando una reducción del VMG cerebeloso en los participantes fumadores o dependientes a la nicotina. Siguiendo esta línea, algunos autores localizaron la disminución del VMG en el cerebelo derecho, como Gray et al. (2020; menor VMG en cerebelo derecho - lóbulo VIIIa, asociado con haber fumado alguna vez), Shen et al. (2018) y Kühn et al. (2012), quienes encontraron menor VMG en la sección Crus I del hemisferio derecho del cerebelo.

Por otra parte, los estudios de Cai et al. (2022) y Franklin et al. (2014) revelaron una reducción del VMG en el cerebelo bilateral. En el primero de ellos, se observó esta disminución en la sección Crus I en los participantes dependientes a la nicotina, en una muestra compuesta por hombres y mujeres, mientras que Franklin y su equipo identificaron un menor VMG cerebeloso bilateral que, tras el análisis por sexo, solo fue significativo en los hombres fumadores. En contraste, las mujeres fumadoras presentaron una reducción del VMG únicamente en el cerebelo izquierdo. El menor VMG manifestado en los hombres en el cerebelo izquierdo se aproximó a una correlación inversa negativa con el número de paquetes de tabaco consumidos al año, es decir, a mayor número de paquetes consumidos, menor VMG en el cerebelo izquierdo. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Shen et al. (2018), quienes encontraron que los fumadores también mostraron una disminución del VMG en la sección Crus I del hemisferio izquierdo del cerebelo que se correlacionó negativamente con el grado de dependencia a la nicotina, evaluado mediante la escala para la dependencia a la nicotina Fagerström. Además, de acuerdo con estos resultados, Wetherill et al. (2015) hallaron un menor VMG en el cerebelo izquierdo de los participantes de su estudio consumidores de cannabis y tabaco (simultáneamente) y de los consumidores de tabaco.

Finalmente, cabe destacar la investigación llevada a cabo por Yu et al. (2011), en la que se obtuvo un VMG significativamente menor en la amígdala bilateral del cerebelo de los participantes dependientes a la nicotina. Esta área se sitúa en ambos lados del lóbulo posterior cerebeloso.

#### **3.3.2. Volumen de Materia Blanca y Actividad o Conectividad Funcional (CF)**

Mediante el uso de la resonancia magnética funcional como herramienta de evaluación, diferentes investigaciones han optado por estudiar diversas variables relacionadas con los efectos de la nicotina sobre la función de la materia blanca cerebral, por lo que los resultados obtenidos son ampliamente heterogéneos y dependen de la metodología empleada.

En primer lugar, algunos autores han centrado el foco en la conectividad funcional (CF) o actividad cerebral en estado de reposo. En este sentido, en el estudio de Cai et al. (2022) se observó que la CF fue significativamente mayor entre el cerebelo izquierdo, el caudado bilateral y la circunvolución temporal media derecha en los participantes dependientes a la nicotina. Además, la CF cerebelo-estriado mediaba completamente la relación entre el volumen del cuerpo estriado y la dependencia a la nicotina en los fumadores. En esta línea, Shuilian et al. (2014) mostraron que los fumadores presentan una actividad cerebral mayor en el lóbulo posterior del cerebelo izquierdo. Por el contrario, los participantes de esta investigación manifestaron una actividad cerebral menor en el lóbulo anterior del cerebelo izquierdo. Al comparar entre fumadores leves y fumadores empedernidos (número de paquetes de tabaco consumidos al año > 20), se comprobó que estos últimos presentaban una menor actividad del lóbulo posterior del cerebelo, tanto derecho como izquierdo. En la investigación llevada a cabo por Wetherill et al. (2015), se concluyó que los consumidores de tabaco presentaron una menor CF entre las secciones Crus I y Crus II y la corteza cingulada posterior, mientras que manifestaron una CF mayor entre esta área y el lóbulo bilateral VIIIb del cerebelo.

Por otro lado, Zhang et al. (2022) identificaron que el principal efecto de la adicción a la nicotina se manifiesta en el lóbulo posterior del cerebelo derecho, observando que los fumadores presentan una mayor CF. Wen et al. (2022) analizaron las diferencias teniendo en cuenta la variable del sexo, y obtuvieron que, en general, los/las fumadores/as tenían una actividad cerebral mayor en las secciones Crus I y Crus II del lóbulo posterior del cerebelo derecho, mientras que la conectividad funcional en el lóbulo anterior del cerebelo izquierdo fue más baja, extendiéndose hacia el giro temporal inferior y el giro fusiforme. Tras el análisis por sexos, se observó que los fumadores masculinos, a comparación con los no fumadores, mostraron menor actividad en la sección Crus I del cerebelo izquierdo, extendiéndose hacia el giro temporal inferior, el estriado ventral derecho y el putamen, sin embargo, no se hallaron diferencias entre las mujeres fumadoras y las no fumadoras en estas áreas. Además, se vio que la actividad cerebral en la sección Crus I del cerebelo izquierdo se correlacionó de manera más intensa con el deseo (*craving*) en los fumadores masculinos.

Ligeramente en línea con estos últimos resultados, en el estudio de Shen et al. (2018), compuesto por muestra únicamente masculina, se encontró que la CF en los fumadores era significativamente inferior entre la sección Crus I bilateral del cerebelo y las regiones cerebrales involucradas en la red neuronal por defecto y aquellas asociadas con la planificación motora. También presentaron menor CF entre la sección Crus I derecha y el lóbulo temporal y la circunvolución frontal inferior. Además, la CF entre el cerebelo y el área motora suplementaria bilateral, el precúneo bilateral y el lóbulo paracentral derecho se correlacionó negativamente con el número de cigarrillos consumidos al día, es decir, a mayor cantidad de cigarrillos consumidos, menor CF entre las áreas mencionadas. Siguiendo estos hallazgos, los participantes fumadores del estudio de Froeliger et al. (2015), que recibieron un tratamiento con N-acetilcisteína para dejar de fumar, mostraron una CF más fuerte entre el cerebelo bilateral y el núcleo accumbens

izquierdo (L-NAcc), a comparación con aquellos fumadores que recibieron placebo. La CF entre el cerebelo y el L-NAcc se correlacionó negativamente con el nivel de CO espirado y el deseo (*craving*), es decir, a mayor nivel de CO y de deseo, menor CF entre cerebelo y L-NAcc. También se halló una correlación positiva de la CF en este circuito con el afecto positivo, de manera que una mayor CF entre estas áreas indicaría un afecto positivo más elevado. En la investigación de Qian et al. (2019), se incluyó un tratamiento con vareniclina para dejar de fumar y se analizó la CF entre los participantes que mantuvieron la abstinencia, aquellos que tuvieron una recaída y los del grupo control, observando una menor CF entre el lóbulo VII del cerebelo izquierdo y el tálamo medial dorsal en el grupo de fumadores que tuvieron la recaída, a comparación con los no fumadores y los que permanecieron en abstinencia.

En segundo lugar, un conjunto de investigaciones independientes utilizó la medida de conectividad funcional, pero esta vez haciendo la evaluación mientras los participantes llevaban a cabo alguna tarea de interés. Así pues, en el estudio realizado por Weywadt et al. (2017), la CF de los participantes se analizó durante la ejecución de la tarea Go/No-Go, permitiendo examinar la activación cerebral que se produce ante la inhibición de una respuesta. Se descubrió que aquellos participantes que habían fumado alguna vez (tanto fumadores actuales como exfumadores), se manifestó un mantenimiento general en la activación del cerebelo, en comparación con los que nunca fumaron, quienes mostraron una desactivación relativa en esta área. Dos investigaciones llevadas a cabo por Yalachkov et al. (2009, 2013), evaluaron la actividad cerebral ante la exposición a diferentes imágenes. En el primer estudio, se presentaron imágenes sobre estímulos asociados con el tabaco y se percibió una mayor activación de la red cerebral relacionada con el conocimiento del uso de herramientas y la representación de acciones, que comprende el cerebelo lateral derecho, en los participantes fumadores. En el segundo ensayo, se examinó si la modalidad sensorial (háptica o visual) de presentación de los estímulos asociados con el tabaco modulaba la actividad cerebral. Se advirtió que, en los fumadores, la gravedad de la dependencia a la nicotina y la preferencia por la modalidad háptica de los estímulos asociados con el tabaco se correlacionó positivamente con la actividad cerebral en una región que integra al cerebelo, a la circunvolución fusiforme derecha y a la corteza temporal inferior, es decir, a mayor actividad cerebral en estas áreas, mayor dependencia a la nicotina y mayor preferencia por la modalidad háptica de los estímulos asociados con fumar. En el estudio de Liao et al. (2018), se indagó sobre la respuesta de la activación cerebral frente a una recompensa natural (exposición a películas con contenido sexual), en participantes consumidores de ketamina, consumidores de tabaco y controles. Se obtuvo un aumento de la activación en el cerebelo izquierdo en los fumadores y en los controles. Finalmente, Garrison et al. (2016), decidieron estudiar la distribución de conectividad funcional intrínseca (DCI) de los fumadores ante la evocación de imágenes (relajantes, estresantes o neutras), llegando a la conclusión de que los fumadores presentan una menor conectividad entre el cerebelo y el precúneo cuando evocan imágenes relajantes, y una menor DCI en el cerebelo durante la evocación de imágenes estresantes.

En tercer y último lugar, tres investigaciones centraron su atención en la evaluación del volumen de materia blanca (VMB) cerebral. En el ensayo de Yu et al. (2011) se localizó un menor VMB en el cerebelo de los fumadores crónicos, y en el estudio de Gray et al. (2020), quienes analizaron la difusividad media (una medida principal de la microestructura de la materia blanca que a niveles elevados suele indicar una integridad estructural reducida), se observó un aumento de esta variable en el pedúnculo cerebeloso medio. En última instancia, Huang et al. (2017) utilizaron la medida de Anisotropía fraccional (AF) mediante tensor de difusión, otra herramienta para la detección de anomalías en la sustancia blanca, tras un tratamiento con vareniclina para dejar de fumar. Obtuvieron que los participantes que recayeron en el consumo tras el tratamiento mostraron una mayor AF en el cerebelo derecho, a comparación con los no fumadores y los que mantuvieron la abstinencia.

### **3.3.3. Otras medidas**

Dos estudios, incluidos en la presente revisión, analizaron el flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC) mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET). En la investigación realizada por Zubieta et al. (2005), se llevaron a cabo 6 medidas de evaluación del rFSC de participantes fumadores en diferentes momentos: una primera línea base, un análisis tras la inhalación del primer cigarrillo con nicotina, una segunda línea base, un segundo análisis tras la inhalación del segundo cigarrillo con o sin nicotina (aleatorizado), una tercera línea base y una tercera evaluación tras la inhalación del tercer cigarrillo con o sin nicotina (aleatorizado). Los resultados indicaron un rFSC mayor en el cerebelo bilateral tras el primer cigarrillo, en comparación con la primera línea base, con la evaluación realizada tras el consumo del cigarrillo desnicotinizado y tras la inhalación del segundo cigarrillo con nicotina.

Por otro lado, en el estudio de Martin-Sölch et al. (2001), se analizó el rFSC durante la ejecución de una tarea de reconocimiento de patrones con tres posibles condiciones de refuerzo (sin refuerzo, refuerzo no monetario, y recompensa monetaria). Se encontró un rFSC más elevado debido al refuerzo no monetario y, sobre todo, a la recompensa monetaria en el cerebelo bilateral tanto de los participantes fumadores como de los no fumadores, en comparación con la condición de no-refuerzo.

Finalmente, Wüllner y su equipo, en el año 2008, indagaron en el estudio del volumen del subtipo alfa4beta2\* de receptores nicotínicos de acetilcolina mediante PET, 48 horas después del consumo de nicotina. Concluyeron que los fumadores presentaron un aumento distintivo del volumen de receptores alfa4beta2\* en el cerebelo y el tronco encefálico, incluyendo el pedúnculo cerebeloso medio.

## **4. DISCUSIÓN**

A pesar de la heterogeneidad de las medidas empleadas en las investigaciones y, por tanto, de los hallazgos obtenidos en cada una de ellas, en conjunto, los resultados presentados

en la presente revisión sistemática reflejan cambios estructurales y funcionales en el cerebelo de personas consumidoras de nicotina, incluyendo aquellas que han logrado cesar el consumo y mantener la abstinencia, tal y como indica el estudio de Weywadt et al. (2017). Las alteraciones morfológicas expuestas respaldan las conclusiones obtenidas en el metaanálisis realizado por Sutherland et al., en el año 2016, en el que dilucidaron las variaciones estructurales relacionadas de manera directa con el consumo de nicotina que se producen en diversas áreas cerebrales, señalando algunas regiones, como el cerebelo, que necesitan una mayor indagación para poder aclarar la función que ejercen en el desarrollo de la adicción a esta sustancia. Estudios en animales indican que la exposición prolongada a la nicotina conduce a una importante reducción en el número de células de Purkinje en el cerebelo (Chen et al., 2003), por lo que podría darse una disminución semejante en las personas fumadoras que, en consecuencia, podrían mostrar un menor volumen cerebeloso, en comparación con los no fumadores (Wetherill et al., 2015), aunque sería necesario realizar más estudios para poder confirmar esta teoría.

Con el fin de analizar las modificaciones en la estructura del cerebelo, algunos estudios experimentales, llevados a cabo con muestras de participantes fumadores, han utilizado la resonancia magnética estructural para observar la posible existencia de diferencias significativas en el volumen de materia gris, a comparación con sujetos no fumadores. Todos los ensayos revisados han informado de un VMG cerebeloso menor en los consumidores de tabaco, aunque se destacan desigualdades en cuanto a las regiones específicas que presentan esta disminución. De esta manera, los estudios de Gray et al. (2020), Shen et al. (2018) y Kühn et al. (2012), identificaron una reducción del VMG en el cerebelo derecho. Sutherland et al. también obtuvieron que se había establecido una conexión entre el hábito de fumar y el hemisferio cerebral derecho.

El primero de ellos, localizó esta alteración en el lóbulo VIIIa, asociada con haber fumado alguna vez (es decir, tanto en fumadores como en exfumadores). Estudios recientes señalan que la región cerebelosa VIIb/VIIIa desempeña un papel en diversas funciones cognitivas, como la atención visual y la memoria de trabajo (Brissenden y Somers, 2019; King et al., 2019), implicadas en la adicción (Gil-Miravet et al., 2021; Moulton et al., 2014). Sin embargo, las investigaciones de Kühn et al. (2012) y Shen et al. (2018) identificaron la disminución del VMG en la sección Crus I, que se ha contemplado como una de las partes que componen el cerebelo cognitivo (Stoodley y Schmahmann, 2010; Strick et al., 2009), por lo que una variación del VMG en esta región podría derivar en déficits cognitivos asociados con el consumo de nicotina. Además, el estudio de Kühn et al. (2012) encontró una correlación negativa con el nivel de dependencia a esta sustancia, demostrando que una mayor dependencia se asocia con disminuciones más intensificadas del VMG en la sección Crus I derecha. En contraste, el equipo de Shen et al. (2018) halló que también se presentaba una reducción en la sección Crus I del hemisferio izquierdo que correlacionaba inversamente con el grado de dependencia a la nicotina. Cabe destacar que el ensayo de Kühn et al. (2012) estaba compuesto por una muestra de participantes de ambos sexos (mujeres y hombres), mientras que el de Shen et al. (2018)

únicamente incluyó sujetos masculinos, lo que podría apuntar hacia desigualdades en los efectos producidos por el consumo de nicotina en el cerebelo en función del sexo.

El estudio de Franklin et al. (2014) parece esclarecer esta diferencia al analizar los cambios del VMG por sexo. Estos autores descubrieron un menor VMG en el cerebelo bilateral de los fumadores pero, una vez realizada la separación por sexo, advirtieron que esta disminución solo fue significativa en el grupo masculino, mientras que las mujeres mostraron una reducción significativa en el cerebelo izquierdo. En concordancia con la investigación de Shen et al. (2018), también observaron que el menor VMG en el cerebelo izquierdo de los sujetos masculinos se relacionaba con una correlación negativa con el número de paquetes de tabaco consumidos al año, es decir, cuanto mayor era el número de paquetes consumidos, menor VMG se obtenía en esta área. Asimismo, el estudio de Wetherill et al. (2015), delimitó una reducción del VMG en el cerebelo izquierdo en los consumidores de tabaco y en los consumidores de cannabis y tabaco, en una muestra de participantes masculinos y femeninos. Por otro lado, el ensayo de Cai et al. (2022) localizó disminuciones significativas en la sección Crus I del cerebelo bilateral, en una muestra de participantes fumadores de ambos sexos, respaldando la hipótesis de que la nicotina ejerce un importante papel sobre el cerebelo cognitivo y que este podría contribuir en la adicción de manera diferente entre hombres y mujeres. Todo ello, remarca la necesidad de llevar a cabo un mayor número de investigaciones acerca de las consecuencias implicadas con el consumo de tabaco sobre la morfología de esta región del cerebelo, en las que se analice el efecto del sexo.

Por último, Yu et al. (2011), halló una reducción significativa del VMG en el cerebelo bilateral, concretamente en la amígdala cerebelosa. A pesar de estas discrepancias, en general, la reducción del VMG cerebeloso en los fumadores de nicotina sigue la línea de los resultados obtenidos en estudios sobre los efectos estructurales que ejercen otras sustancias psicoactivas, como la cocaína o el alcohol. Sim et al. (2007), obtuvieron que los consumidores dependientes a la cocaína presentaban un VMG inferior en el cerebelo bilateral, mostrando una correlación inversa con el tiempo total trascurrido de consumo, es decir, a mayor duración del consumo de cocaína, menor VMG en esta área. En otro ensayo, llevado a cabo en el año 2014 por Moreno-López y su equipo, se observó que la gravedad del consumo de cocaína se correlacionó con la reducción del VMG en el cerebelo izquierdo. Lisdahl et al. (2013) también identificaron que la intensidad del consumo de alcohol excesivo en adolescentes se relacionaba con volúmenes cerebelosos menores.

Numerosos estudios incluidos en la presente revisión optaron por indagar en los cambios que se producen en la conectividad funcional o en el volumen de materia blanca del cerebelo tras el consumo prolongado de nicotina. Sin embargo, la metodología empleada en cada uno de ellos ha resultado ser distinta, por lo que las conclusiones alcanzadas han sido heterogéneas. Con el fin de poder comparar los hallazgos, se han agrupado en función de la variable examinada.

En primer lugar, algunas investigaciones centraron su atención en el análisis de la actividad cerebral o conectividad funcional en estado de reposo (rCF) en las personas fumadoras. La mayoría de los resultados tienden hacia una disminución de la rCF cerebelosa, aunque en diferentes regiones (Froeliger et al., 2015; Qian et al., 2019; Shen et al., 2018; Shullian et al., 2014; Wen et al., 2022; Wetherill et al., 2015). Así, algunos autores encontraron una menor rCF en la sección Crus I, no obstante también presentando contrastes en esta. Se han relacionado las alteraciones en las secciones Crus I y Crus II con carencias en la integración y regulación de las funciones cognitivas y de las emociones (Iglói et al., 2015; Riva et al., 2013). Wetherill et al. (2015) registraron una reducción de la rCF entre las secciones Crus I y Crus II y el córtex cingulado posterior (PCC), concluyendo que una rCF más débil entre el PCC y estas secciones del cerebelo podría ser la base de los déficits cognitivos y emocionales asociados con la adicción a la nicotina. Shen et al. (2018), refirieron una menor rCF entre Crus I bilateral y regiones de la red neuronal por defecto, que participa en la actividad mental autorreferencial, el procesamiento emocional y el recuerdo de experiencias anteriores (Raichle, 2015), y otras áreas asociadas con las conductas automatizadas y la planificación motora, lo que podría implicar a la sección Crus I cerebelosa en la generación del hábito de fumar. Además, documentaron una reducción entre la sección Crus I derecha y el lóbulo temporal y la circunvolución frontal inferior. Este grupo de investigadores observó que la rCF entre el cerebelo y el área motora suplementaria bilateral, el precúneo bilateral y el lóbulo paracentral derecho correlacionaba negativamente con el número de cigarrillos de tabaco consumidos al día, por lo que, consecuentemente, un consumo de nicotina diario más elevado se relaciona con una menor rCF entre las áreas mencionadas.

En línea con estos hallazgos, Qian et al. (2019) llevaron a cabo un estudio en el que proporcionaban vareniclina, un tratamiento para lograr la abstinencia del consumo de nicotina, a los participantes fumadores, y obtuvieron que aquellos que recayeron tras el tratamiento presentaban una menor rCF entre el lóbulo VII izquierdo del cerebelo y el tálamo medial dorsal. Tal y como se ha comentado previamente, el lóbulo VII está compuesto por las secciones Crus I, Crus II y el lóbulo VIIb (Stoodley y Schmahmann, 2010), formando parte de lo que se conoce como el cerebelo cognitivo, involucrado en la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas y el procesamiento emocional. El tálamo dorsomedial establece conexiones con el lóbulo frontal y el cerebelo, y se reconoce como un nodo crucial para la comunicación entre el cerebro y el cerebelo (Yamamoto et al., 1992), por lo que una disminución de la rCF entre estas áreas podría derivar en déficits en la comunicación y, en consecuencia, las alteraciones en las capacidades cognitivas para restablecer los hábitos podrían explicar el obstáculo con el que se encuentran los sujetos que no consiguen mantener la abstinencia. Se ha visto que el lóbulo VII posiblemente puede desempeñar un papel en la adicción a la nicotina al contribuir a la formación de hábitos. El consumo prolongado de sustancias psicoactivas puede perturbar los circuitos entre la corteza cerebral y el cerebelo, fortaleciendo las memorias, las expectativas y las conductas motivadas relacionadas con las drogas (Miquel et al., 2009).



La investigación de Froeliger et al. (2015), en concordancia con los resultados anteriores, plasmó un aumento de la rCF entre el cerebelo bilateral y el núcleo accumbens izquierdo (L-NAcc) en aquellos fumadores que recibieron un tratamiento para dejar de fumar de N-Acetilcisteína. Aquellos fumadores que recibieron placebo experimentaron menor activación entre estas áreas, que se correlacionó negativamente con el nivel de CO espirado, un indicador del consumo de tabaco, y con el deseo (*craving*) de consumir. Esto significa que los participantes fumadores que manifestaron un nivel elevado de CO y puntuaciones altas de deseo evidenciaron una menor rCF entre el cerebelo y el L-NAcc. La rCF en este circuito, además, correlacionó positivamente con el estado de ánimo, por lo que una mayor actividad reflejó un estado de ánimo más elevado, apoyando la hipótesis de que el cerebelo adquiere un papel fundamental en procesos de regulación emocional (Schutter y van Honk, 2009; Singh y Sachdev, 2021; Strick et al., 2009) implicados en la adicción a la nicotina. Se ha visto que el NAcc es una de las áreas encargadas de proporcionar el efecto reforzador de las drogas (di Chiara, 2002; Volkow et al., 2003), y que el cerebelo integra la información aferente procedente de esta área (Singh y Sachdev, 2021), por lo que se podría plantear que una menor comunicación entre estas dos regiones puede desencadenar en alteraciones en el procesamiento de los efectos reforzantes de la nicotina, conllevando a que los fumadores desarrollen tolerancia a esta sustancia y presenten un mayor deseo de consumo, a comparación con aquellas personas que muestran mayor activación entre el cerebelo y el NAcc.

En contraste, Wen et al. (2022) localizaron una mayor rCF en las secciones Crus I y Crus II del lóbulo posterior derecho del cerebelo en una muestra compuesta por hombres y mujeres pero, tras realizar la comparación por sexos, identificaron una reducción de la rCF en la sección Crus I izquierda, extendiéndose hacia el giro temporal inferior, el estriado ventral derecho y el putamen, en los participantes masculinos fumadores, que correlacionaba de manera inversa con el deseo (*craving*), es decir, cuanto menor era la rCF, mayores puntuaciones de deseo se obtenían. Estos resultados advierten que la nicotina podría tener un impacto diferencial sobre la rCF entre hombres y mujeres en el desarrollo de la adicción a esta sustancia, por lo que resulta imprescindible realizar estudios enfocados en discernir estas desigualdades. Estos autores confirmaron también la reducción general de rCF en el lóbulo anterior izquierdo cerebeloso.

Siguiendo estos hallazgos, Shuilian et al. (2014), encontraron una rCF inferior en el lóbulo anterior izquierdo del cerebelo. Además, demostraron que en el grupo de fumadores persistentes (consumo de más de 20 paquetes de tabaco al año) se manifestaba una menor rCF del lóbulo posterior tanto derecho como izquierdo, a comparación con los fumadores leves ( $\leq 20$  paquetes consumidos al año). Sin embargo, inicialmente, este equipo de investigadores había detectado un aumento en el lóbulo posterior izquierdo del cerebelo. En el ensayo de Cai et al. (2022) se ratificó este resultado, dado que los participantes fumadores presentaron una mayor rCF entre el cerebelo izquierdo, el caudado bilateral y la circunvolución temporal media derecha, añadiendo que la CF media completamente la relación entre el volumen del cuerpo estriado y la dependencia a la nicotina. Asimismo, Zhan et al. (2022) identificaron una rCF superior en el lóbulo

posterior derecho cerebeloso. Por último, en el estudio de Wetherill et al. (2015), se localizó una cRF mayor entre el lóbulo VIIIb bilateral y el córtex cingulado posterior. Estas discordancias con los resultados planteados anteriormente podría deberse al pequeño tamaño de la muestra de estas investigaciones y al diseño transversal que han utilizado, ya que esto impide distinguir los efectos causales de los factores biológicos predisponentes, planteando la necesidad de desarrollar nuevos ensayos de carácter longitudinal que engloben un número más elevado de participantes para poder aportar luz sobre las alteraciones que se producen en la activación cerebelosa dependiente de la nicotina.

En segundo lugar, un grupo de estudios han puesto el foco en la evaluación de las alteraciones funcionales cerebelosas, como consecuencia del consumo de tabaco, mediante el análisis de la CF durante la ejecución de alguna tarea de interés. Weywadt et al. (2017) examinaron las diferencias en la activación cerebelar durante la ejecución de una tarea que comprometía la función de inhibición de la respuesta conductual (*Go/No-Go task*), entre participantes que habían fumado alguna vez en la vida (fumadores y exfumadores) y aquellos que no, descubriendo que se producía una activación en el cerebelo de los primeros y una desactivación relativa en el de los segundos, indicando que las personas que han fumado en algún momento podrían adoptar estrategias compensatorias para alcanzar niveles de rendimiento comparables a los de aquellos que nunca han fumado (Langner y Eickhoff, 2013), dedicando una cantidad adicional de recursos cognitivos para inhibir una conducta. Estos resultados confirmarían que la activación cerebelosa dependiente de la nicotina se relaciona con la función de inhibición, lo que confirma el papel del cerebelo en la adicción a esta sustancia.

Otros dos estudios respaldan la implicación del cerebelo en el proceso de adicción, particularmente en el procesamiento de estímulos asociados al tabaco. Así, Yalachkov et al. (2009), delimitaron que, en los fumadores, ante la presentación de imágenes sobre estímulos relacionados con fumar, se producía una mayor activación de la red cerebral, relacionada con el conocimiento del uso de herramientas y la representación de acciones (Grèzes et al., 2003; Johnson-Frey, 2004), que incluye al cerebelo lateral derecho. Anteriormente, se ha visto que el cerebelo lateral almacena información sobre acciones especializadas y conductas automatizadas (Imamizu et al., 2003; Higuchi et al., 2007), por lo que estos resultados indicarían que, en los fumadores, los estímulos asociados al consumo de nicotina estimulan de manera automática la representación del conocimiento de acciones asociadas con fumar.

Por otra parte, en una investigación posterior (Yalachkov et al., 2013), compararon si había diferencias en la CF dependiendo de la modalidad de presentación (háptica o visual) de los estímulos asociados con el tabaco en los fumadores. Obtuvieron que la gravedad de la dependencia a la nicotina y la preferencia por la modalidad háptica se correlacionaba positivamente con la CF cerebelosa, de manera que, ante la presentación de estímulos hápticos, aquellos individuos que referían mayor dependencia al tabaco presentaban una CF incrementada en el cerebelo, apoyando los hallazgos comentados en el estudio anterior.

Garrison et al. (2016) centraron la atención en averiguar si se producían diferencias en la CF entre fumadores y no fumadores ante situaciones estresantes y qué áreas cerebrales mediaban la respuesta al estrés. Para ello, entrenaron a los participantes en la imaginación de una serie de situaciones (comida favorita, relajantes y estresantes) y, posteriormente, se les pidió que las evocaran mientras se realizaba la evaluación de la CF mediante imágenes por resonancia magnética funcional. Revelaron que los sujetos fumadores, ante la evocación de imágenes estresantes, expresaban una menor distribución de la CF intrínseca en los pedúnculos y el vermis cerebelosos. Se ha sugerido que el vermis cerebeloso recibe conexiones límbicas, y se cree que las estructuras cerebelosas situadas en la línea media tienen un papel en regular las emociones (Stoodley y Schmahmann, 2010), por lo que los resultados de este ensayo podrían incluir al cerebelo como una de las regiones responsables de los déficits en la capacidad para manejar las respuestas de estrés en las personas dependientes a la nicotina. Existe evidencia sobre la función que ejerce el estrés en el mantenimiento del consumo en las personas con adicción. Durante la abstinencia, la exposición a situaciones estresantes o a estímulos relacionados con las drogas puede activar el eje hipotalámico-pituitario-adrenal con el fin de recordarle al sujeto los efectos que produce la sustancia que consume, produciendo así deseo y aumentando la probabilidad de la recaída (Goeders, 2003; Hassanbeigi et al., 2013; Sinha, 2007). No obstante, el estudio de Liao et al. (2018), comprobó que no existían diferencias entre la activación cerebelosa de fumadores y no fumadores ante la exposición a una recompensa natural (imágenes con contenido sexual), mostrando ambos grupos una mayor CF en el cerebelo izquierdo, lo que podría sugerir que esta área no se encuentra implicada en la capacidad reducida para procesar los estímulos naturales que actúan como recompensa, comúnmente observada en los consumidores de drogas (Garavan et al., 2000; Gardner, 2011), al usurpar estas los mecanismos neuronales que subyacen al aprendizaje asociado con recompensas (Hyman et al., 2006).

En tercer lugar, tres investigaciones han centrado su atención en indagar sobre las modificaciones que se producen en el volumen de materia blanca (VMB), coincidiendo en las conclusiones obtenidas. Yu et al. (2011), notificaron de un VMB inferior en el cerebelo de los participantes fumadores. Más tarde, Gray et al. (2020), informaron de una mayor difusividad media (una medida principal de la microestructura de la materia blanca) en el pedúnculo cerebeloso medio, que indicaba una integridad estructural reducida (Soares et al., 2013; Wardlaw et al., 2015), sugiriendo que el consumo habitual de nicotina se asocia con una peor salud general en la materia blanca en múltiples medidas y, por tanto, un déficit en la comunicación neuronal. Huang et al. (2017) inspeccionaron los cambios que se producían en los valores de anisotropía fraccional (AF) mediante tensor de difusión, otra medida para evaluar las alteraciones en la materia blanca (Smith et al., 2006), tras un tratamiento con vareniclina para dejar de fumar. Localizaron una mayor AF en el cerebelo derecho en el grupo de participantes fumadores que recayeron en el consumo de tabaco tras la administración del tratamiento, lo que plantea que estos sujetos podrían haber fortalecido los circuitos neuronales relacionados con las conductas asociadas con el hábito de fumar pues, como se ha visto anteriormente, el cerebelo derecho

forma parte de la red cerebral implicada en la representación de acciones (Grèzes et al., 2003; Johnson-Frey, 2004), apoyando, así, los hallazgos obtenidos por Yalachkov et al. (2009).

Finalmente, tres ensayos optaron por evaluar otras medidas de interés de la respuesta funcional cerebral mediante tomografía por emisión de positrones. Dos de ellos detallaron las variaciones que se producían en el flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC). Zubieta et al. (2005), observaron el aumento del rFSC en el cerebelo bilateral de los fumadores que, tras pasar 12 horas en abstinencia, fumaron un cigarrillo con nicotina. Este incremento fue mayor a comparación con una primera línea base, y con el segundo cigarrillo consumido con o sin nicotina. Las respuestas cerebelares al primer cigarrillo, en comparación con los subsiguientes, pueden ser mayores debido a los efectos reforzadores más intensos que se producen con el primer cigarrillo del día en personas dependientes de la nicotina, proponiendo que el cerebelo adquiere un papel básico en el procesamiento del refuerzo. El estudio de Martin-Sölch et al. (2001), ya planteaba esta hipótesis tras analizar el rFSC ante tres condiciones asociadas con el refuerzo (sin refuerzo, con refuerzo no monetario y recompensa monetaria). Sus resultados pusieron en evidencia la posible participación del cerebelo en el procesamiento del refuerzo, debido a que tanto los participantes fumadores como los no fumadores mostraron una mayor activación del cerebelo ante la recompensa monetaria, a comparación con las otras dos condiciones. Este planteamiento iría en línea con los resultados obtenidos en investigaciones en las que se confirma la intervención cerebelosa en la regulación del comportamiento motivado por los recuerdos de recompensa relacionados con las drogas (Miquel et al., 2020).

Por último, un ensayo, llevado a cabo por Wüllner et al. (2008), se focalizó en informar de las posibles diferencias existentes en el volumen de receptores colinérgicos nicotínicos  $\alpha 4\beta 2^*$  entre no fumadores y fumadores, tras 48 horas de abstinencia. Revelaron un mayor volumen de este subtipo de receptor en el cerebelo y en el tronco encefálico, incluyendo al pedúnculo cerebeloso medio. Se ha visto que este receptor se encuentra en gran medida en el cerebro de los mamíferos y que se asocia con los efectos de recompensa, tolerancia y sensibilización del consumo de nicotina (Gotti et al., 2006; Maurer y Schmidt, 2019). El aumento de la densidad de  $\alpha 4\beta 2^*$  en el tronco encefálico y en el cerebelo podría evidenciar su función en los procesos atencionales alterados en la adicción a la nicotina (Kinomura et al., 1996).

En cuanto a las limitaciones de los hallazgos, parece ser que las diferencias en cuanto a los resultados revisados podrían deberse, por un lado, a las regiones específicas del cerebelo estudiadas en cada investigación y, por otro lado, a la metodología empleada o las variables analizadas. Parte de la variabilidad en los hallazgos puede estar relacionada con el estado de los sujetos en el momento del estudio, es decir, si se encontraban saciados (evaluación poco tiempo después del consumo del último cigarrillo) o si, por el contrario, fueron examinados mediante las pruebas de neuroimagen mientras estaban manteniendo un período de abstinencia (por ejemplo, 12h o 48h). Además, la mayoría de las investigaciones incluidas presentaban como limitación su diseño transversal, que imposibilita establecer una causalidad entre los descubrimientos observados (tanto en los cambios en el VMG como en los de la CF y otras

medidas) y las conclusiones planteadas, por lo que se destaca la necesidad de llevar a cabo experimentos longitudinales con el fin de diferenciar los efectos causales de los factores predisponentes.

Cabe remarcar algunas de las limitaciones presentes en la actual revisión sistemática. Al no haber incluido fuentes de literatura gris, podría existir un posible sesgo de publicación. Por otra parte, a pesar de que se han seleccionado estudios con metodología experimental, no se ha analizado la calidad de los mismos. Se trata de una revisión cualitativa, por lo que no se ha presentado un análisis estadístico de los datos obtenidos.

Sin embargo, en este estudio también se destacan fortalezas que aumentan la calidad metodológica. En este sentido, se ha evitado el sesgo lingüístico al no excluir de la búsqueda ningún idioma. Tampoco se ha cribado según el año de publicación, por lo que se ha incluido la evidencia hallada desde la primera vez que se emitió un ensayo sobre la pregunta de investigación. Además, se ha llevado a cabo una metodología explícita y sistemática, que permite reproducir los resultados, realizando las búsquedas en bases de datos reconocidas dentro del ámbito de la investigación científica en áreas como la psicología.

## 5. CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados revisados apuntan a que el cerebelo participa en una compleja red involucrada en el desarrollo de las alteraciones cognitivas, emocionales y conductuales que se producen como consecuencia del consumo habitual de nicotina. En cuanto a las variaciones cognitivas, se observa su implicación en la función atencional y en la inhibición de respuestas conductuales como recurso compensatorio. A nivel conductual, se ha confirmado su intervención en la automatización de comportamientos y en la representación de acciones relacionadas con el consumo de nicotina, al presentar activación ante la exposición de estímulos asociados con esta sustancia en sujetos fumadores. A nivel afectivo, se sugiere su participación en la regulación de emociones, en los déficits al afrontar situaciones de estrés, en el deseo (*craving*) y en el refuerzo producido por la nicotina.

La información proporcionada por los estudios de neuroimagen sobre las áreas y los circuitos cerebrales alterados en diversas enfermedades puede ayudar a los especialistas a planificar tratamientos más efectivos y personalizados para pacientes con condiciones neurológicas y trastornos mentales, como la adicción a la nicotina. Estas investigaciones facilitan la comprensión acerca de las causas y los mecanismos subyacentes de diferentes condiciones, lo que puede conducir a nuevos enfoques de tratamiento y prevención.

Para futuras líneas de investigación se propone llevar a cabo estudios longitudinales, con el fin de discernir si los hallazgos obtenidos sobre las alteraciones cerebelosas son factores predisponentes de la adicción a la nicotina o la consecuencia del consumo de esta. Esta metodología, además, permitiría evaluar la efectividad de los tratamientos a lo largo del tiempo,

observando cómo las estructuras cerebrales y las funciones cambian en respuesta a diferentes terapias.

## 6. REFERENCIAS

Aquellos estudios incluidos en la revisión sistemática han sido señalizados por medio de un asterisco (\*).

- Adler, C. M., Levine, A. D., DelBello, M. P., y Strakowski, S. M. (2005). Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 58(2), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.022>
- Anderson, C. M., Maas, L. C., Frederick, B. D., Bendor, J. T., Spencer, T. J., Livni, E., Lukas, S. E., Fischman, A. J., Madras, B. K., Renshaw P.F. y Kaufman, M. J. (2006). Cerebellar vermis involvement in cocaine-related behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 31(6), 1318-1326. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300937>
- Anton, R. F. (1999). What is craving?: Models and implications for treatment. *Alcohol research & health*, 23(3), 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760371/>
- Assaf, Y. (2019). Imaging laminar structures in the gray matter with diffusion MRI. *Neuroimage*, 197, 677-688. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.096>
- Atkins, A. L., Mashhoon, Y. y Kantak, K. M. (2008). Hippocampal regulation of contextual cue-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(3), 481-491. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.04.007>
- Balfour, D. J. (2015). The role of mesoaccumbens dopamine in nicotine dependence. *The Neuropharmacology of Nicotine Dependence*, 55-98. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13482-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13482-6_3)
- Bellebaum, C. y Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *The Cerebellum*, 6, 184-192. <https://doi.org/10.1080/14734220601169707>
- Bostan, A. C., Dum, R. P. y Strick, P. L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in cognitive sciences*, 17(5), 241-254. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.003>
- Bostan, A. C., Dum, R. P. y Strick, P. L. (2018). Functional anatomy of basal ganglia circuits with the cerebral cortex and the cerebellum. *Current Concepts in Movement Disorder Management*, 33, 50-61. <https://doi.org/10.1159/000480748>
- Brissenden, J. A., y Somers, D. C. (2019). Cortico–cerebellar networks for visual attention and working memory. *Current opinion in psychology*, 29, 239-247. <https://doi.org/10.1016/j.copsy.2019.05.003>
- Brooks, V. B. y Thach, W. T. (2011). Cerebellar control of posture and movement. *Comprehensive physiology*, 877-946. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010218>
- \*Cai, Z., Wang, P., Liu, B., Zou, Y., Wu, S., Tian, J., Dan, G., Ma, J., Wu, G., Zhang, J. y Huang, B. (2022). To explore the mechanism of tobacco addiction using structural and functional

- MRI: a preliminary study of the role of the cerebellum-striatum circuit. *Brain imaging and behavior*, 16(2), 834-842.
- Callu, D., Puget, S., Faure, A., Guegan, M. y El Massioui, N. (2007). Habit learning dissociation in rats with lesions to the vermis and the interpositus of the cerebellum. *Neurobiology of disease*, 27(2), 228-237. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.04.007>
- Cami, J. y Farré, M. (2003). Drug addiction. *New England Journal of Medicine*, 349(10), 975-986. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023160>
- Carbo-Gas, M., Moreno-Rius, J., Guarque-Chabrera, J., Vazquez-Sanroman, D., Gil-Miravet, I., Carulli, D., Hoebeek, F., Zeeuw, C. D., Sanchis-Segura, C. y Miquel, M. (2017). Cerebellar perineuronal nets in cocaine-induced pavlovian memory: Site matters. *Neuropharmacology*, 125, 166-180. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.07.009>
- Carbo-Gas, M., Vazquez-Sanroman, D., Aguirre-Manzo, L., Coria-Avila, G. A., Manzo, J., Sanchis-Segura, C. y Miquel, M. (2014). Involving the cerebellum in cocaine-induced memory: pattern of c Fos expression in mice trained to acquire conditioned preference for cocaine. *Addiction biology*, 19(1), 61-76. <https://doi.org/10.1111/adb.12042>
- Carbo-Gas, M., Vazquez-Sanroman, D., Gil-Miravet, I., De las Heras-Chanes, J., Coria-Avila, G. A., Manzo, J., Sanchis-Segura, C. y Miquel, M. (2014). Cerebellar hallmarks of conditioned preference for cocaine. *Physiology & behavior*, 132, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.044>
- Chen, W. J. A., Edwards, R. B., Romero, R. D., Parnell, S. E., y Monk, R. J. (2003). Long-term nicotine exposure reduces Purkinje cell number in the adult rat cerebellar vermis. *Neurotoxicology and teratology*, 25(3), 329-334. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(02\)00350-1](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(02)00350-1)
- Corrigall, W. A., Coen, K. M., y Adamson, K. L. (1994). Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain research*, 653(1-2), 278-284. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90401-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90401-4)
- Corrigall, W. A., Franklin, K. B., Coen, K. M., y Clarke, P. B. (1992). The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*, 107, 285-289. <https://doi.org/10.1007/BF02245149>
- Das, D., Cherbuin, N., Anstey, K. J., Sachdev, P. S., y Easteal, S. (2012). Lifetime cigarette smoking is associated with striatal volume measures. *Addiction biology*, 17(4), 817-825. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00301.x>
- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural brain research*, 137(1-2), 75-114. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00286-3)



- Feltenstein, M. W., See, R. E. y Fuchs, R. A. (2021). Neural substrates and circuits of drug addiction. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 11(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039628>
- Filbey, F. M., Schacht, J. P., Myers, U. S., Chavez, R. S. y Hutchison, K. E. (2009). Marijuana craving in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 13016-13021. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903863106>
- Filley, C. (2012). *The behavioral neurology of white matter*. OUP USA. <https://doi.org/10.1093/med/9780199743261.001.0001>
- Filley, C. M., y Fields, R. D. (2016). White matter and cognition: making the connection. *Journal of neurophysiology*, 116(5), 2093-2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
- \*Franklin, T. R., Wetherill, R. R., Jagannathan, K., Johnson, B., Mumma, J., Hager, N., Rao, H. y Childress, A. R. (2014). The effects of chronic cigarette smoking on gray matter volume: influence of sex. *PloS one*, 9(8), e104102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104102>
- \*Froeliger, B., McConnell, P. A., Stankeviciute, N., McClure, E. A., Kalivas, P. W., y Gray, K. M. (2015). The effects of N-acetylcysteine on frontostriatal resting-state functional connectivity, withdrawal symptoms and smoking abstinence: a double-blind, placebo-controlled fMRI pilot study. *Drug and alcohol dependence*, 156, 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.09.021>
- Gabay, A. S., Radua, J., Kempton, M. J. y Mehta, M. A. (2014). The Ultimatum Game and the brain: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 549-558. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.014>
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Risinger, R., Kelley, D. y Stein, E. A. (2000). Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American journal of psychiatry*, 157(11), 1789-1798. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1789>
- Gardner, E. L. (2011). Addiction and brain reward and antireward pathways. *Chronic Pain and Addiction*, 30, 22-60. <https://doi.org/10.1159/000324065>
- \*Garrison, K. A., Sinha, R., Lacadie, C. M., Scheinost, D., Jastreboff, A. M., Constable, R. T., y Potenza, M. N. (2016). Functional connectivity during exposure to favorite-food, stress, and neutral-relaxing imagery differs between smokers and nonsmokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 18(9), 1820-1829. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw088>
- Gil-Miravet, I., Guarque-Chabrera, J., Carbo-Gas, M., Olucha-Bordonau, F. y Miquel, M. (2018). The role of the cerebellum in drug-cue associative memory: functional interactions with the medial prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.14187>
- Gil-Miravet, I., Melchor-Eixea, I., Arias-Sandoval, E., Vasquez-Celaya, L., Guarque-Chabrera, J., Olucha-Bordonau, F. y Miquel, M. (2021). From back to front: A functional model for the

- cerebellar modulation in the establishment of conditioned preferences for cocaine-related cues. *Addiction Biology*, 26(1), e12834. <https://doi.org/10.1111/adb.12834>
- Glickstein, M. (2007). What does the cerebellum really do? *Current Biology*, 17(19), R824-R827. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.009>
- Glickstein, M., May III, J. G. y Mercier, B. E. (1985). Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 235(3), 343-359. <https://doi.org/10.1002/cne.902350306>
- Glickstein, M., Sultan, F. y Voogd, J. (2011). Functional localization in the cerebellum. *Cortex*, 47(1), 59-80. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.09.001>
- Goeders, N. E. (2003). The impact of stress on addiction. *European Neuropsychopharmacology*, 13(6), 435-441. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2003.08.004>
- Gotti, C., Zoli, M., y Clementi, F. (2006). Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends in pharmacological sciences*, 27(9), 482-491. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.07.004>
- Goudriaan, A. E., Veltman, D. J., van den Brink, W., Dom, G. y Schmaal, L. (2013). Neurophysiological effects of modafinil on cue-exposure in cocaine dependence: A randomized placebo-controlled cross-over study using pharmacological fMRI. *Addictive behaviors*, 38(2), 1509-1517. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.04.006>
- Grant, S., London, E. D., Newlin, D. B., Villemagne, V. L., Liu, X., Contoreggi, C., Phillips, R. L., Kimes, A. S. y Margolin, A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(21), 12040-12045. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.21.12040>
- \*Gray, J. C., Thompson, M., Bachman, C., Owens, M. M., Murphy, M., y Palmer, R. (2020). Associations of cigarette smoking with gray and white matter in the UK Biobank. *Neuropsychopharmacology*, 45(7), 1215-1222. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0630-2>
- Grèzes, J., Tucker, M., Armony, J., Ellis, R., y Passingham, R. E. (2003). Objects automatically potentiate action: an fMRI study of implicit processing. *European Journal of Neuroscience*, 17(12), 2735-2740. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02695.x>
- Hassanbeigi, A., Askari, J., Hassanbeigi, D., y Pourmovahed, Z. (2013). The relationship between stress and addiction. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 84, 1333-1340. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.752>
- Heatherton, 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 Addiction*, 86(9), 1119-1127.  
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- Herning, R. I., Jones, R. T., Benowitz, N. L., y Mines, A. H. (1983). How a cigarette is smoked determines blood nicotine levels. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 33(1), 84-90.  
<https://doi.org/10.1038/clpt.1983.12>
- Higuchi, S., Imamizu, H., y Kawato, M. (2007). Cerebellar activity evoked by common tool-use execution and imagery tasks: an fMRI study. *Cortex*, 43(3), 350-358.  
[https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70460-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70460-X)
- \*Huang, P., Shen, Z., Wang, C., Qian, W., Zhang, H., Yang, Y., y Zhang, M. (2017). Altered white matter integrity in smokers is associated with smoking cessation outcomes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 438. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00438>
- Hughes, J. R. (2007). Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine & tobacco research*, 9(3), 315-327.  
<https://doi.org/10.1080/14622200701188919>
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. y Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 565-598.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>
- Iglói, K., Doeller, C. F., Paradis, A. L., Benchenane, K., Berthoz, A., Burgess, N., y Rondi-Reig, L. (2015). Interaction between hippocampus and cerebellum crus I in sequence-based but not place-based navigation. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4146-4154.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhu132>
- Ikai, Y., Takada, M., Shinonaga, Y. y Mizuno, N. (1992). Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat project, respectively, to the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei. *Neuroscience*, 51(3), 719-728.  
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90310-X](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90310-X)
- Imamizu, H., Kuroda, T., Miyauchi, S., Yoshioka, T., y Kawato, M. (2003). Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(9), 5461-5466. <https://doi.org/10.1073/pnas.0835746100>
- Jiménez-Rivera, C. A., Segarra, O., Jiménez, Z. y Waterhouse, B. D. (2000). Effects of intravenous cocaine administration on cerebellar Purkinje cell activity. *European journal of pharmacology*, 407(1-2), 91-100. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00711-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00711-1)
- Johnson-Frey, S. H. (2004). The neural bases of complex tool use in humans. *Trends in cognitive sciences*, 8(2), 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.12.002>
- Karama, S., Ducharme, S., Corley, J., Chouinard-Decorte, F., Starr, J. M., Wardlaw, J. M., Bastin, M. E. y Deary, I. J. (2015). Cigarette smoking and thinning of the brain's cortex. *Molecular psychiatry*, 20(6), 778-785. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.187>

- Kelly, R. M. y Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *Journal of neuroscience*, 23(23), 8432-8444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>
- Kilts, C. D., Schweitzer, J. B., Quinn, C. K., Gross, R. E., Faber, T. L., Muhammad, F., Ely, T. D., Hoffman, J. M. y Drexler, K. P. (2001). Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of general psychiatry*, 58(4), 334-341. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.4.334>
- Kim, M. J., Hamilton, J. P. y Gotlib, I. H. (2008). Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 164(2), 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2007.12.020>
- King, M., Hernandez-Castillo, C. R., Poldrack, R. A., Ivry, R. B. y Diedrichsen, J. (2019). Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. *Nature neuroscience*, 22(8), 1371-1378. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0436-x>
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B. y Roland, P. E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science*, 271(5248), 512-515. <https://doi.org/10.1126/science.271.5248.512>
- Koob, G. F. (2013). Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder. *Frontiers in psychiatry*, 4, 72. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00072>
- Koob, G. F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in pharmacological sciences*, 13, 177-184. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90060-J](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90060-J)
- Koob, G. F. y Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242(4879), 715-723. <https://doi.org/10.1126/science.2903550>
- Koob, G. F. y Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- \*Kühn, S., Romanowski, A., Schilling, C., Mobascher, A., Warbrick, T., Winterer, G. y Gallinat, J. (2012). Brain grey matter deficits in smokers: focus on the cerebellum. *Brain Structure and Function*, 217, 517-522. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0346-5>
- Lasseter, H. C., Xie, X., Ramirez, D. R. y Fuchs, R. A. (2010). Sub-region specific contribution of the ventral hippocampus to drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *Neuroscience*, 171(3), 830-839. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.032>
- Li, Y., Yuan, K., Cai, C., Feng, D., Yin, J., Bi, Y., Shi, S., Yu, D., Jin, C., von Deneen, K. M., Qin, W. y Tian, J. (2015). Reduced frontal cortical thickness and increased caudate volume within fronto-striatal circuits in young adult smokers. *Drug and alcohol dependence*, 151, 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.03.023>

- \*Liao, Y., Johnson, M., Qi, C., Wu, Q., Xie, A., Liu, J., Yang, M., Huang, M., Zhang, Y., Liu, T., Hao, W. y Tang, J. (2018). Cue-induced brain activation in chronic ketamine-dependent subjects, cigarette smokers, and healthy controls: a task functional magnetic resonance imaging study. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 88. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00088>
- Lisdahl, K. M., Thayer, R., Squeglia, L. M., McQueeney, T. M. y Tapert, S. F. (2013). Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 211(1), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.07.009>
- Lou, M., Wang, E., Shen, Y. y Wang, J. (2012). Cue-elicited craving in heroin addicts at different abstinent time: an fMRI pilot study. *Substance use & misuse*, 47(6), 631-639. <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.646381>
- Lüscher, C. y Ungless, M. A. (2006). The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS medicine*, 3(11), e437. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030437>
- Markou, A. (2008). Neurobiology of nicotine dependence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3159-3168. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0095>
- \*Martin-Sölch, C., Magyar, S., König, G., Missimer, J., Schultz, W. y Leenders, K. (2001). Changes in brain activation associated with reward processing in smokers and nonsmokers: a positron emission tomography study. *Experimental Brain Research*, 139, 278-286. <https://doi.org/10.1007/s002210100751>
- Maurer, J. J. y Schmidt, H. D. (2019). Nicotine Addiction and Alpha4beta2\* Nicotinic Acetylcholine Receptors. In *Neuroscience of Nicotine* (pp. 243-250). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813035-3.00031-9>
- Miquel, M., Gil-Miravet, I. y Guarque-Chabrera, J. (2020). The cerebellum on cocaine. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14, 586574. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.586574>
- Miquel, M., Vazquez-Sanroman, D., Carbo-Gas, M., Gil-Miravet, I., Sanchis-Segura, C., Carulli, D., Manzo, J. y Coria-Avila, G. A. (2016). Have we been ignoring the elephant in the room? Seven arguments for considering the cerebellum as part of addiction circuitry. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 60, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.005>
- Moreno-López, L., Perales, J. C., van Son, D., Albein-Urios, N., Soriano-Mas, C., Martínez-González, J. M., Wiers, R. W. y Verdejo-García, A. (2015). Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addiction biology*, 20(3), 546-556. <https://doi.org/10.1111/adb.12143>
- Moreno-Rius, J. y Miquel, M. (2017). The cerebellum in drug craving. *Drug and Alcohol Dependence*, 173, 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.028>

- Moulton, E. A., Elman, I., Becerra, L. R., Goldstein, R. Z. y Borsook, D. (2014). The cerebellum and addiction: insights gained from neuroimaging research. *Addiction biology*, 19(3), 317-331. <https://doi.org/10.1111/adb.12101>
- Murray, J. E., Dilleen, R., Pelloux, Y., Economidou, D., Dalley, J. W., Belin, D. y Everitt, B. J. (2014). Increased impulsivity retards the transition to dorsolateral striatal dopamine control of cocaine seeking. *Biological psychiatry*, 76(1), 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.011>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2022). *Encuesta sobre el alcohol y otras drogas en España (EDADES), 1995-2022*. Ministerio de Sanidad, España. <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/home.htm>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2021). *Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), 1994-2021*. Ministerio de Sanidad, España. [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas\\_ESTUDES.htm](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm)
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... y Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*, 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Picciotto, M. R. y Kenny, P. J. (2021). Mechanisms of nicotine addiction. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 11(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039610>
- \*Qian, W., Huang, P., Shen, Z., Wang, C., Yang, Y. y Zhang, M. (2019). Brain gray matter volume and functional connectivity are associated with smoking cessation outcomes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 361. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00361>
- Riva, D., Annunziata, S., Contarino, V., Erbetta, A., Aquino, D. y Bulgheroni, S. (2013). Gray matter reduction in the vermis and CRUS-II is associated with social and interaction deficits in low-functioning children with autistic spectrum disorders: a VBM-DARTEL Study. *The Cerebellum*, 12, 676-685. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0469-8>
- Robbins, T. W. y Everitt, B. J. (2002). Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiology of learning and memory*, 78(3), 625-636. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4103>
- Sacchetti, B., Scelfo, B., Tempia, F. y Strata, P. (2004). Long-term synaptic changes induced in the cerebellar cortex by fear conditioning. *Neuron*, 42(6), 973-982. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.05.012>

- Schmahmann, J. D. (1996). From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human brain mapping*, 4(3), 174-198. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0)
- Schmahmann, J. D. y Pandya, D. N. (2008). Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex*, 44(8), 1037-1066. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.004>
- Schutter, D. J. y van Honk, J. (2009). The cerebellum in emotion regulation: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *The Cerebellum*, 8, 28-34. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0056-6>
- See, R. E. (2005). Neural substrates of cocaine-cue associations that trigger relapse. *European journal of pharmacology*, 526(1-3), 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.034>
- Seo, D. y Sinha, R. (2014). The neurobiology of alcohol craving and relapse. *Handbook of clinical neurology*, 125, 355-368. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00021-5>
- \*Shen, Z., Huang, P., Wang, C., Qian, W., Yang, Y. y Zhang, M. (2018). Cerebellar gray matter reductions associate with decreased functional connectivity in nicotine-dependent individuals. *Nicotine and Tobacco Research*, 20(4), 440-447. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx168>
- Sim, M. E., Lyoo, I. K., Streeter, C. C., Covell, J., Sarid-Segal, O., Ciraulo, D. A., Kim, M. J., Kaufman, M. J., Yurgelun-Todd, D. A. y Renshaw, P. F. (2007). Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*, 32(10), 2229-2237. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301346>
- Singh, M. y Sachdev, S. (2021). Cerebellum: Silent Area of Brain. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 15. <https://www.clinicalschizophrenia.net/articles/cerebellum-silent-area-of-brain-75420.html>
- Sinha, R. (2007). The role of stress in addiction relapse. *Current psychiatry reports*, 9(5), 388-395. <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0050-6>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M. y Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4), 1487-1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Soares, J. M., Marques, P., Alves, V. y Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in neuroscience*, 7, 31. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>
- Stoodley, C. J. y Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *cortex*, 46(7), 831-844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>

- Strick, P. L., Dum, R. P. y Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual review of neuroscience*, 32, 413-434. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>
- \*Shuilian, C., Dan, X., Shuangkun, W., Peng, P., Teng, X., Yong, H. y Chen, W. (2014). Spontaneous brain activity in chronic smokers revealed by fractional amplitude of low frequency fluctuation analysis: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Chinese Medical Journal*, 127(8), 1504-1509. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131608>
- Sutherland, M. T., Riedel, M. C., Flannery, J. S., Yanes, J. A., Fox, P. T., Stein, E. A. y Laird, A. R. (2016). Chronic cigarette smoking is linked with structural alterations in brain regions showing acute nicotinic drug-induced functional modulations. *Behavioral and Brain Functions*, 12(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0100-5>
- Tiffany, S. T. (1999). Cognitive concepts of craving. *Alcohol Research & Health*, 23(3), 215. <https://psycnet.apa.org/record/2000-13439-007>
- Timmann, D. y Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research. *The cerebellum*, 6, 159-162. <https://doi.org/10.1080/14734220701496448>
- Tiwari, R. K., Sharma, V., Pandey, R. K. y Shukla, S. S. (2020). Nicotine addiction: Neurobiology and mechanism. *Journal of Pharmacopuncture*, 23(1), 1. <https://doi.org/10.3831/KPI.2020.23.001>
- Tomasi, D., Wang, G. J., Wang, R., Caparelli, E. C., Logan, J. y Volkow, N. D. (2015). Overlapping patterns of brain activation to food and cocaine cues in cocaine abusers: association to striatal D2/D3 receptors. *Human brain mapping*, 36(1), 120-136. <https://doi.org/10.1002/hbm.22617>
- Turner, J. R. y Kellar, K. J. (2005). Nicotinic cholinergic receptors in the rat cerebellum: multiple heteromeric subtypes. *Journal of Neuroscience*, 25(40), 9258-9265. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2112-05.2005>
- Urrútia, G. y Bonfill, X. (2013). La declaración PRISMA: un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la Revista Española de Salud Pública. *Revista española de salud pública*, 87(2), 99-102. <https://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272013000200001>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. y Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of clinical investigation*, 111(10), 1444-1451. <https://doi.org/10.1172/JCI18533>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S. y Wang, G. J. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47, 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.019>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D. J., Dewey, S. L. y Wolf, A. P. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with



- reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14(2), 169-177. <https://doi.org/10.1002/syn.890140210>
- Wang, C., Xu, X., Qian, W., Shen, Z. y Zhang, M. (2015). Altered human brain anatomy in chronic smokers: a review of magnetic resonance imaging studies. *Neurological Sciences*, 36(4), 497-504. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2065-9>
- Wardlaw, J. M., Valdés Hernández, M. C. y Muñoz-Maniega, S. (2015). What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *Journal of the American Heart Association*, 4(6), e001140. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001140>
- Weiss, F. y Koob, G. F. (2001). Drug addiction: functional neurotoxicity of the brain reward systems. *Neurotoxicity research*, 3, 145-156. <https://doi.org/10.1007/BF03033235>
- \*Wen, Z., Han, X., Wang, Y., Ding, W., Sun, Y., Kang, Y., Zhou, Y., Lei, H. y Lin, F. (2022). Sex-Dependent Alterations of Regional Homogeneity in Cigarette Smokers. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 874893. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.874893>
- \*Wetherill, R. R., Fang, Z., Jagannathan, K., Childress, A. R., Rao, H. y Franklin, T. R. (2015). Cannabis, cigarettes, and their co-occurring use: Disentangling differences in default mode network functional connectivity. *Drug and Alcohol Dependence*, 153, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.046>
- \*Wetherill, R. R., Jagannathan, K., Hager, N., Childress, A. R., Rao, H. y Franklin, T. R. (2015). Cannabis, cigarettes, and their co-occurring use: disentangling differences in gray matter volume. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(10), pyv061. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv061>
- \*Weywadt, C. R., Kiehl, K. A. y Claus, E. D. (2017). Neural correlates of response inhibition in current and former smokers. *Behavioural Brain Research*, 319, 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.030>
- Wise, R. A. (1980). Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13, 213-223. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(80\)80033-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(80)80033-5)
- \*Wüllner, U., Gündisch, D., Herzog, H., Minnerop, M., Joe, A., Warnecke, M., Jessen, F., Schütz, C., Reinhardt, M., Eschner, W., Klockgether, T. y Schmaljohann, J. (2008). Smoking upregulates  $\alpha 4\beta 2^*$  nicotinic acetylcholine receptors in the human brain. *Neuroscience letters*, 430(1), 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.10.011>
- \*Yalachkov, Y., Kaiser, J., Görres, A., Seehaus, A. y Naumer, M. J. (2013). Sensory modality of smoking cues modulates neural cue reactivity. *Psychopharmacology*, 225, 461-471. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2830-x>
- \*Yalachkov, Y., Kaiser, J. y Naumer, M. J. (2009). Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence. *Journal of Neuroscience*, 29(15), 4922-4929. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4891-08.2009>

- Yamamoto, T., Yoshida, K., Yoshikawa, H., Kishimoto, Y. y Oka, H. (1992). The medial dorsal nucleus is one of the thalamic relays of the cerebellocerebral responses to the frontal association cortex in the monkey: horseradish peroxidase and fluorescent dye double staining study. *Brain research*, 579(2), 315-320. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90067-J](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90067-J)
- Yang, Y., Li, X., Cui, Y., Liu, K., Qu, H., Lu, Y., Li, W., Zhang, L., Zhang, Y., Song, J. y Lv, L. (2022). Reduced gray matter volume in orbitofrontal cortex across schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder: a comparative imaging study. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 919272.
- \*Yu, R., Zhao, L. y Lu, L. (2011). Regional grey and white matter changes in heavy male smokers. *PloS one*, 6(11), e27440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027440>
- \*Zhang, M., Gao, X., Yang, Z., Niu, X., Chen, J., Wei, Y., Wang, W., Han, S., Cheng, J. y Zhang, Y. (2022). Weight Status Modulated Brain Regional Homogeneity in Long-Term Male Smokers. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 857479. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.857479>
- \*Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Xu, Y., Koeppe, R. A., Ni, L., Guthrie, S. y Domino, E. F. (2005). Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 567-577. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.567>