

# Trastorno de angustia y estimulación magnética transcraneal

M. García-Toro<sup>a</sup>, J. Salva Coll<sup>b</sup>, M. Crespi Font<sup>c</sup>, J. Andrés Tauler<sup>a</sup>, I. Aguirre Orue<sup>b</sup> y C. Bosch Calero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Son Llàtzer. <sup>b</sup> Servicio de Psiquiatría. Hospital Son Dureta de Mallorca.

<sup>c</sup> Hospital Psiquiátrico de Mallorca.

## Panic disorder and transcranial magnetic stimulation

### Resumen

La estimulación magnética transcraneal (EMT) ha sido probada en algunos trastornos de ansiedad (trastornos obsesivo compulsivo y trastorno por estrés postraumático) con resultados dispares. En este trabajo presentamos un estudio piloto en el que participaron tres pacientes con diagnóstico DSM-IV de trastorno de angustia. Todos llevaban más de un año de evolución, y no habían respondido satisfactoriamente al abordaje psicofarmacológico y psicoterapéutico. Recibieron a lo largo de dos semanas 10 sesiones de 30 trenes de 60 segundos de duración a 1 Hz en el córtex prefrontal dorsolateral derecho, al 110% del umbral motor. Los tres refirieron una muy discreta y parcial mejoría sintomática, que no parecía clínicamente relevante. Dos pacientes aceptaron continuar con una segunda fase de EMT en la que se alternó la misma pauta de estimulación previa con 30 trenes de 2 seg a 20 Hz en córtex prefrontal izquierdo. Esta forma de administración alternativa en cada sesión de EMT de alta y baja frecuencia fue igualmente bien tolerada, pero no supuso mejoría clínica adicional. Además de exponer estos tres casos clínicos y su pobre respuesta global, destacamos la relación entre algunos hallazgos neurobiológicos descritos en los trastornos de ansiedad con las acciones neurofisiológicas inducidos por la EMT que creemos merece seguir siendo estudiada.

**Palabras clave:** estimulación magnética transcraneal, trastorno de angustia.

### Summary

Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been tried in some Anxiety Disorders (Obsessive-compulsive disorder and Posttraumatic Stress Disorder) with different results. We present a pilot study including three Panic Disorder patients. The subjects who were enrolled had a history of the disease for at least 1 year and they had unsuccessfully followed psychotherapy and pharmacological treatment. The patients received 10 sessions during two weeks; each session lasted 30 trains of 60 seconds at a frequency of 1 Hz, on the right dorsolateral prefrontal cortex, at 110% of the motor threshold. All three patients experienced a modest and partial symptom improvement that did not seem to be clinically relevant. Two patients accepted to participate in a TMS second phase, where the previous stimulation parameters were alternated with an application of 30 trains of 20 Hz during 2 seconds on the left prefrontal cortex. This alternate application of high and low frequency TMS in each session was also well tolerated, but failed to produce additional improvement. In addition to presenting these three cases, we emphasize some features concerning the neurobiological basis of the anxiety disorders and we connect them to the previously described TMS neurophysiological actions in order to justify further investigation.

**Key words:** panic disorder, transcranial magnetic stimulation.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una nueva forma de perturbar el sistema nervioso central (SNC), con la que se ha conseguido en pacientes psiquiátricos efectos antidepresivos, antimaníacos y antipsicóticos estadísticamente significativos, aunque de relevancia clínica cuestionable<sup>1</sup>. En cualquier caso, los estu-

dios realizados hasta ahora son escasos, de muestras pequeñas, con algunos problemas metodológicos no resueltos (difícil control del efecto placebo) y resultados a veces controvertidos, por lo que es necesaria mucha más investigación hasta delimitar la hipotética utilidad clínica de la EMT<sup>2</sup>. Lo que sí esta aportando ya esta técnica es nuevos datos sobre la fisiología del SNC y la fisiopatología de los trastornos mentales<sup>3</sup>.

La EMT es capaz de estimular (EMT de alta frecuencia, mayor de 1 Hz) o inhibir (EMT de baja frecuencia, igual o menor a 1 Hz) de forma focal, rápida, segura y habitualmente bien tolerada, el córtex cerebral subyacente

### CORRESPONDENCIA:

M. García Toro.  
C/ Pº Marítimo 37 6º J.  
07014. Palma de Mallorca.  
Correo electrónico: mgarciat@fhsonllatzer.org

al punto de aplicación<sup>4</sup>. El área de la corteza que parece es preciso estimular o inhibir es distinta para conseguir mejorías en los diversos trastornos mentales en los que se ha probado<sup>2</sup>. El hallazgo hasta ahora más replicado, aunque no de forma unánime, es que tanto la EMT de alta frecuencia (estimuladora) en cortex prefrontal dorsolateral izquierdo, como la EMT de baja frecuencia (inhibitoria) en cortex prefrontal dorsolateral derecho mejoran los pacientes con depresión mayor<sup>5,6</sup>.

Los trastornos por ansiedad y depresivos presentan, además de una alta comorbilidad, similitudes en sus bases neurobiológicas (neuroquímicas, genéticas, en la neuroimagen funcional, etc), y en su terapéutica con psicofármacos<sup>7,8</sup>. Teniendo en cuenta lo anterior, diseñamos un experimento piloto para explorar la eficacia y tolerancia de la EMT como tratamiento coadyuvante en pacientes con trastorno de angustia de evolución desfavorable, utilizando la metodología y parámetros de estimulación que más utilidad ha demostrado hasta ahora en la depresión.

## METODOLOGÍA COMÚN A LOS TRES CASOS

Los tres pacientes fueron informados sobre los objetivos del estudio, así como de los posibles efectos secundarios de la técnica, antes de firmar el consentimiento informado por escrito. Previamente al inicio de las sesiones, y semanalmente a lo largo del estudio, rellenaron dos escalas autoaplicadas: Escala de Hamilton para la Ansiedad (HARS), y la Escala de Pánico y Agorafobia de Bandelow (P&A). El tratamiento farmacológico y psicoterapéutico que llevaban se mantuvo inmodificado desde un mes antes del inicio del estudio y durante el desarrollo del mismo.

Las sesiones de EMT se realizaron a primera hora de la tarde de los días laborables consecutivos. Utilizamos un equipo DANTEC, modelo MagPro, y descargábamos el equipo desde un PC en el que se había instalado el programa MagTrig. Los principales parámetros de estimulación fueron: 30 trenes al 110% del umbral motor, de 60 seg. de duración (en total 1800 pulsos en cada una de las 10 sesiones), con una frecuencia de 1 Hz y con 20-30 segundos de intervalo de entre trenes. El lugar de estimulación fue el área prefrontal dorsolateral derecha, a 5 cm por delante del punto especular al cual desencadenaba, en la corteza motora izquierda, una respuesta más selectiva de abducción del pulgar derecho. Las 5 primeras sesiones se realizaron de forma simulada: la bovina se colocaba de forma perpendicular al cráneo en el punto de estimulación calculado, y luego se inclinaba 45° hacia delante en lugar de dejarla en contacto completo con él. De esta forma, el paciente escuchaba el ruido producido por el equipo, pero el campo magnético no penetra en su SNC. Sin embargo, hay que reconocer que la sensación vibratoria en la cabeza, por depolarización de los músculos superficiales, es prácticamente inexistente en esta forma de administración en comparación de lo que ocurre con la estimulación real, por lo que el control del

efecto placebo es incompleto. En cualquier caso, ninguno de los tres paciente mejoró después de estas sesiones de estimulación simulada.

Las siguientes 10 sesiones fueron de estimulación real, la cual fue excelentemente tolerada por los tres pacientes. Sólo uno de los pacientes refirió, después de alguna de las sesiones, una cefalea leve y transitoria, que por otra parte sufría con bastante frecuencia sin relación con la EMT. Al terminar las 15 sesiones se les ofreció a los pacientes probar una tercera y última fase del estudio. Se trataba de añadir a la estimulación que habían recibido hasta entonces, 30 trenes de 20 Hz y 2 segundos de duración, también al 110% del umbral motor, pero en área prefrontal dorsolateral izquierda. Los trenes de alta y baja frecuencia se iban alternando, cambiando manualmente los selectores de parámetros del equipo y el punto de aplicación de la bovina. Dos de los tres pacientes aceptaron continuar, sin ningún problema de tolerancia, aunque sí de tipo técnico, ya que debíamos interrumpir con frecuencia la estimulación por sobrecalentamiento de la bovina.

## DESCRIPCIÓN SINTÉTICA DE LOS TRES CASOS

### Caso 1

Varón de 57 años que refiere haber iniciado hace más de 4 años un tratamiento psiquiátrico por una depresión mayor grave precipitada por problemas laborales, asociada a crisis de angustia y agorafobia. Previamente había estado muy bien adaptado, aunque reconoce que su carácter habitual era demasiado ordenado, temeroso y cumplidor. Inicia el tratamiento psiquiátrico con una importante mejoría de los síntomas depresivos y ansiosos, aunque persisten crisis de angustia menos frecuentes e intensas asociadas a una importante fobia a salir solo de casa. Ha dejado de trabajar y pasa el día confinado en su domicilio, a pesar del abordaje cognitivo-conductual realizado con su psicóloga. Está tomando últimamente 40 mg de paroxetina y 2 mg de alprazolam diarios. Puntuación escalas HARS: 24 y P&A: 33. No se aprecia ninguna mejoría con las 5 sesiones de estimulación simulada, con las 10 sesiones de estimulación de baja frecuencia derecha dice estar algo mejor, por haberle desaparecido una desagradable sensación de zumbido de oídos que tenía (HARS: 23; P&A: 31). Con la última tanda de sesiones de EMT alternando alta y baja frecuencia no se aprecia ningún cambio adicional.

### Caso 2

Mujer de 25 años que desde hace 18 meses presenta un trastorno por angustia con agorafobia asociado a sintomatología depresiva y rasgos de personalidad límites, por lo que está de baja laboral. La madre había sido diag-

nosticada de distimia y estaba en tratamiento con antidepresivos. La principal queja de la paciente se centra en su incapacidad para salir sola de casa debido a las crisis de angustia que sufre, siendo los síntomas depresivos bastante fluctuantes y reactivos a conflictos ambientales. Está tomando paroxetina (40 mg/día), clonacepam (1 mg/día) y gabapentina (900 mg/día). Puntuación en escalas HARS: 46; P&A: 40. No mejora apreciablemente con las 5 sesiones de estimulación placebo, y sí dice estar algo mejor con las 10 sesiones posteriores de EMT a 1 Hz (dice hacer algún pequeño progreso en alguna de sus conductas de evitación fóbicas HARS: 44; P&A: 25). Acepta continuar otras 10 sesiones alternando EMT de alta y baja frecuencia, pero, aunque se toleran muy bien, se suspenden al cabo de 5 porque la paciente refiere ideas esporádicas de muerte en el contexto de nuevos problemas interpersonales. Por ello se decide conjuntamente con ella y su familia, suspender la EMT e iniciar otro enfoque clínico y psicoterapéutico.

### Caso 3

Varón de 30 años con antecedentes de crisis de angustia, síntomas depresivos, fóbicos e hipocondríacos. Actualmente su demanda se centra en un nivel de ansiedad elevado con temores aprensivos y una evitación de determinadas situaciones (hacer cola, multitudes, restaurantes, etc) por sentir reactivación de su angustia en forma de crisis de síntomas limitados. Está en tratamiento con citalopram 40 mg/día y cloracepato 45 mg/día. Puntuación escalas HARS: 24 y P&A: 22. El paciente dice mejorar algo tras las sesiones de estimulación simulada y, sobre todo, tras las 10 sesiones de EMT de baja frecuencia. Decía sentir algo de alivio en sus molestias corporales, que por otro lado son típicas de angustia somatizada (HARS: 24; P&A: 22). Sin embargo, rechaza la posibilidad de continuar con la tanda adicional de EMT alterna como los otros pacientes, argumentando falta de tiempo. Un mes después se pone de nuevo en contacto con nosotros expresando su disponibilidad a terminar la última fase de la EMT, pero por haberse cerrado el estudio no se llega a realizar.

## DISCUSIÓN

Los síndromes psicopatológicos pueden entenderse, de forma extremadamente simplificadora, como un patrón de percepciones, cogniciones, emociones y conductas que emergen en la conciencia de forma demasiado intensa, intrusiva, frecuente o duradera. Al igual que ha ocurrido en los trastornos afectivos y psicóticos, algunos estudios de neuroimagen funcional han podido correlacionar la sobreactivación de determinadas áreas cerebrales con la aparición de patrones sintomáticos ansiosos. Por ejemplo, la evidencia obtenida en estudios de provocación de síntomas apunta, de forma sintética, a que las regiones paralímbicas (córtex orbitofrontal, cir-

convolución cingulada anterior, polos temporales anteriores y corteza insular anterior) median los estados sintomáticos del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de angustia (TA), trastorno por estrés posttraumático (TEPT) y fobias<sup>9</sup>. En estos mismos estudios de neuroimagen funcional en pacientes ansiosos se ha encontrado con frecuencia una activación hemisférica asimétrica favorable al lado derecho<sup>9,10</sup>. Ello se ha relacionado con otros hallazgos, tal como la especial implicación del hemisferio derecho encontrada en estudios con voluntarios sanos durante conductas de retirada y emociones negativas, además de con una mayor distribución porcentual derecha de neurotransmisión moduladora inhibitoria (noradrenérgica y serotoninérgica), y también con una mayor implicación de dicho hemisferio en la regulación de la actividad neurovegetativa<sup>3,11</sup>.

Así pues, las bases biológicas de los trastornos por ansiedad podrían estar relacionadas con la hiperactividad de circuitos en ciertas áreas del SNC que tienen que ver con la atención a potenciales amenazas. Estos circuitos sobreactivados predominarían en el hemisferio derecho, y generarían rígidamente un patrón «ansioso» de cogniciones, emociones, percepciones y conductas. Su formación se ha explicado, al menos en los TOC y TA, como la expresión de una retroalimentación neuronal positiva descontrolada cuando un estímulo desborda el control inhibitorio en determinadas áreas cerebrales<sup>12-14</sup>. Este mismo mecanismo fisiopatológico básico se ha propuesto también en otros síndromes psicopatológicos<sup>15</sup>.

Como ya hemos citado la EMT es capaz de modular focal, aunque superficialmente, la excitabilidad de la corteza. Actuar con ella sobre hipotéticas áreas sobreactivadas, directa o transinápticamente, disminuyendo su excitabilidad, podría ser terapéutico en la medida en que consiga restaurar el equilibrio en la activación del SNC. Sin embargo, hay muchas incógnitas que apenas se empiezan a investigar: ¿dónde aplicar la EMT, a qué pacientes, con qué parámetros...? Por ejemplo, actuando sobre el área prefrontal dorsolateral derecha, pero con distintos parámetros (frecuencia, intensidad, etc), dos grupos han encontrado resultados diferentes en el TOC<sup>13,16</sup>.

Sobre el lugar idóneo de administración, vamos a tener cada vez mejores pistas con el previsible perfeccionamiento de los estudios de neuroimagen funcional. No obstante, dichos estudios de momento están lejos de ser concluyentes, y en el mejor de los casos presentan sólo pequeñas tendencias estadísticas sobre la hiper o hipoactivación de áreas cerebrales en cada trastorno mental. Sin embargo, la ligera asimetría en la activación frontal habitualmente encontrada en pacientes con depresión ha resultado ser coherente con los resultados de la EMT que ya hemos mencionado<sup>3</sup>. Esto anima a utilizar los datos de neuroimagen funcional para determinar el punto óptimo de aplicación de la EMT en otros trastornos mentales. Por ejemplo, un área típicamente sobreactivada en los TOC es la corteza orbitofrontal<sup>13</sup>. Esto podría justificar probar la EMT en este punto, para ver si se mejoran los pobres resultados de su aplicación en áreas prefrontales dorsolaterales derechas. Al mismo tiempo, la aplica-

ción de la EMT de baja frecuencia (inhibitoria) en el área prefrontal derecha sí ha demostrado eficacia en el TEPT, lo cual es también coherente con el dato de que esa área sí se encuentra habitualmente sobreactivada en pruebas de neuroimagen funcional en dicho trastorno. Del mismo modo, hay estudios que correlacionan la activación de la corteza temporal, de predominio derecho, con los síntomas del trastorno por angustia<sup>12,17</sup>. Por ello, y aunque de tres casos no podemos extraer ninguna conclusión generalizable, podemos apuntar que quizá los resultados de la EMT hubieran sido mejores en nuestros pacientes si hubiéramos aplicado la técnica en esa localización cerebral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bartres-Faz D, Tormos JM, Junque C, Pascual-Leone A. Estimulación Magnética Transcraneal: contribución a la psiquiatría y al estudio de la relación cerebro-comportamiento. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28: 130-6.
2. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial Magnetic Stimulation. Applications in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiat* 1999;56:300-11.
3. García-Toro M, Montes JM, Talavera JA. Frontal Brain Asymmetry in Affective Disorders; New Facts Contributed by Transcranial Magnetic Stimulation. *J Affect Dis* 2001;66:103-9.
4. Manes F, Crespo-Facorro B. Estimulación magnética transcraneal en Psiquiatría. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:51-5.
5. Reid PD, Shajahan PM, Glabus MF, Ebmeir KP. Transcranial magnetic stimulation in depression. *Br J Psych* 1998;24:449-52.
6. García-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, González A, Micó J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:546-8.
7. Brown TA, Barlow DH. Comorbidity among anxiety disorders: Implications for treatment and DSM-IV. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992; 60:835-44.
8. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:374-83.
9. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Symptom provocation studies. The example of Anxiety Disorders. En: Dougherty DD, Rauch SL, editores. *Psychiatric Neuroimaging Research. Contemporary Strategies*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001.
10. Wiedemann G, Pauli P, Dengler W, Lutzenberger W, Birbaumer N, Buchckremer G. Frontal Brain Asymmetry as a Biological Substrate of Emotions in Patients With Panic Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56: 78-84.
11. Davidson RJ, Hugdahl. *Brain Asymmetry*. Londres: The MIT Press; 1996.
12. Zuckerman M. *Vulnerability to Psychopathology. A Biosocial Model*. Washington: American Psychological Association; 1999.
13. Greenberg BD, Rauch SL. TMS in Anxiety Disorders. En: George MS, Belmaker RH, editores. *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington: American Psychiatric Press; 2000.
14. Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1:27-36.
15. García-Toro M, Blanco C, González A, Salva J. Psychopathology and the Binding Problem. *Medical Hypotheses* 2001;57:718-23.
16. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143-5.
17. León-Carrión J. *Neuropsicología de los Trastornos por Ansiedad*. En: Ros S, Lupresti CE, editores. *Pánico-Agorafobia*. Madrid: Arán; 1999.