

Estimulación magnética transcraneal. Estudios clínicos en Psiquiatría: indicaciones terapéuticas

Y. Delgado Baquero^a, D. Crespo Hervás^b, S. Cisneros^c y J.J. López-Ibor Aliño^d.

^a INSALUD Área 4. ^b Hospital Ramón y Cajal. ^c Instituto de Investigaciones Neuropsiquiátricas López-Ibor. ^d Instituto de Investigaciones Neuropsiquiátricas López-Ibor, Madrid.

Transcranial magnetic stimulation. Clinical trials in psychiatry: therapeutical use

Resumen

«Estimulación magnética transcraneal consiste en la aplicación, de forma no invasiva, de un campo magnético pulsado localizado sobre la superficie craneal, que en respuesta provoca la despolarización de las neuronas del córtex cerebral subyacente» (Daryl E., Bohning Ph.D.). Fundamentado sobre el principio de inducción recíproca (Faraday, 1831) y la Ley de Ampere-Maxwell, según los cuales la energía eléctrica lleva asociada energía magnética, y viceversa, la estimulación eléctrica transcraneal se ha utilizado en los últimos quince años en el diagnóstico de disfunciones del sistema nervioso central, habiendo quedado probada su seguridad y buena tolerancia.

Desde que Dàrsonval en 1896 utilizase por primera vez un ingenio semejante a la estimulación eléctrica transcraneal para su aplicación al sistema nervioso central, descubriendo que provocaba cuadros de vértigo, fosfenos y síncope, hasta la actualidad, son muchos los estudios realizados con estimulación magnética transcraneal, tanto en el terreno de la Neurología como en el de la Psiquiatría. Este trabajo contiene una revisión de los estudios clínicos realizados en Psiquiatría, en particular en trastornos del ánimo, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno por estrés postraumático.

Palabras clave: estimulación magnética transcraneal, depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, neuroimagen funcional.

Summary

«Transcranial magnetic stimulation is the noninvasive application of localized pulsed magnetic field to the surface of the skull, to cause a depolarization of neurons in the underlying cerebral cortex» (Daryl E., Bohning Ph.D.). Based on Reciprocal Induction (Faraday, 1831), and the Ampere-Maxwell Law, according to which electric energy is associated with magnetic energy and viceversa, transcranial magnetic stimulation has been used during the last fifteen years in the diagnosis of Central Nervous System disfunctions, its safeness and good tolerance having been proven.

Since 1876, when Dàrsonval discovered that the use of a similar apparatus caused vertigo, phosphenes and fainting, thousands of transcranial magnetic stimulation studies have been carried out in the fields of Neurology and Psychiatry. The present is a review of clinical studies carried out in Psychiatry, specifically related to Mood Disorders, Obsessive-Compulsive Disorder and Posttraumatic Stress Syndrome.

Key words: transcranial magnetic stimulation, major depression, obsessive-compulsive disorder; posttraumatic stress disorder; functional neuroimaging.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN DEPRESIÓN

Desde su introducción en la práctica clínica hace ya 15 años, la aplicación más estudiada en Psiquiatría ha sido la depresión mayor. Los estudios realizados hasta el momento van desde simples y no controladas observa-

ciones clínicas sobre los efectos terapéuticos hasta ensayos clínicos randomizados. El conjunto de hallazgos ha sido tan prometedor como controvertido: la duración de los efectos terapéuticos varía considerablemente y los mejores resultados no han sido sistemáticamente replicados.

El escepticismo inicial sobre la potencial utilidad de estimulación magnética transcraneal (EMT) en el tratamiento de la depresión se basó en dos hechos: el nivel de estimulación es subconvulsivante, y los efectos directos de EMT se limitan a una región local del córtex. Actualmente existen muchos estudios realizados con EMT como tratamiento para la depresión, pero entonces, la

CORRESPONDENCIA:

Y. Delgado Baquero.
C/ Sastres, 15.
Miraflores de la Sierra. 28792 Madrid.

idea de que fuese una intervención efectiva iba en contra de aquel dogma clínico en el campo de la terapia electroconvulsivante (TEC) de que es necesaria la inducción de crisis para que la TEC ejerza efectos antidepresivos, ya que es conocido que la TEC subconvulsivante es inefectiva en depresión. La aplicación transcranial de electricidad es frenada por el cuero cabelludo, resultando en una caída substancial en amplitud y en una pérdida de precisión focal. La inducción transcranial de electricidad utilizando como alternativa un campo magnético elude este inconveniente y explica, en parte, porqué las dos modalidades se comportan de forma distinta¹.

Se cree que en el trastorno depresivo pueda estar involucrada una disregulación en el conjunto de estructuras cerebrales, alguna de las cuales es de localización profunda, no accesible de forma directa a EMT. Algunos investigadores afirman que es necesaria la estimulación diencefálica para la obtención de beneficios clínicos con TEC^{2,3}. Un trabajo reciente ha cambiado esta visión, gracias a la demostración de que las mediciones neuroendocrinas tras la estimulación diencefálica no se correlacionan con las propiedades terapéuticas de la TEC^{4,5}. Además, los recientes estudios funcionales con neuroimagen de EMT han demostrado que esta intervención cortical focal modifica la actividad de estructuras cerebrales remotas, con efectos vía transináptica^{6,7}.

La EMT mediante una intervención focal tiene el potencial de modular de forma selectiva la actividad en áreas cerebrales involucradas en los circuitos del humor. El área candidata a ser el foco de aplicación en muchos trabajos, tanto en depresión como en manía es córtex dorsolateral prefrontal (CDLPF). Localizada sobre la cara lateral, en pleno giro frontal, esta área es fácilmente accesible a EMT, y está además muy interconectada con aquellas estructuras límbicas involucradas en los estudios funcionales de neuroimagen. George et al utilizando HMPAO-SPECT informaron de que la aplicación de rEMT a 20 Hz sobre CDLPF modificó la perfusión cerebral en el lugar de la estimulación y produjo una serie de efectos remotos dosis-dependientes, resultando en un decremento de actividad en el cíngulo bilateral anterior y un incremento en áreas orbitofrontales⁸.

EMT como inductor de la modulación del humor

Bickford et al observaron elevaciones pasajeras del estado de ánimo en varios voluntarios normales que recibieron EMT de pulso único dirigido hacia córtex motor⁹. Después, la introducción de estimuladores con capacidad para generar altas frecuencias y estimulación repetitiva (rEMT) abrió las puertas a la investigación sobre la posible capacidad de EMT para afectar las funciones cognitivas superiores, tales como lenguaje¹⁰, memoria¹¹ y humor. Un estudio de diseño cruzado realizado con voluntarios sanos por Pascual-Leone et al, en el cual se administró una única sesión de rEMT dirigida hacia CDLPF izquierdo, produjo tristeza transitoria en los sujetos del estudio, mientras que la estimulación de CDLPF derecho

les provocó un estado de felicidad pasajera¹². George et al reprodujeron el hallazgo en otro estudio de diseño cruzado¹³, y Dearin et al informaron adicionalmente que los efectos parecían también depender del tipo de bobina utilizado¹⁴.

Todos estos hallazgos parecen ser relevantes para el apoyo de las teorías que afirman la existencia de una lateralización en la regulación de las emociones, pero en conjunto la magnitud de los efectos de rEMT sobre el humor fue modesta y los cambios no fueron clínicamente aparentes. Pascual-Leone notificó en septiembre de 1998 en comunicación personal, que el efecto sobre el humor de rEMT sobre CDLPF en voluntarios normales resultó ser altamente dependiente de la información suministrada a los sujetos; cuando se les explicó que el propósito del estudio era poner a prueba los efectos de rEMT sobre la memoria no se hallaron cambios significativos en el humor.

Se ha realizado un estudio reciente sobre los parámetros del sueño que se alteran en los trastornos del humor encontrándose efectos terapéuticos significativos sobre el estado de ánimo tras recibir rEMT frontal izquierda; también se halló un incremento en la latencia del sueño REM, y se le atribuyó en parte la acción antidepresiva¹⁵.

Nedjat et al tras un largo estudio informaron que tres de 50 voluntarios sanos, tras recibir una sesión de rEMT dirigida a CDLPF izquierdo, experimentaron un período transitorio de hipomanía, retornando el ánimo a su estado basal en unas tres horas¹⁶. Aunque éste acontecimiento sugiere que rEMT podría tener efectos sobre el estado de ánimo, el grupo en conjunto no mostró cambios significativos en el humor.

Estudios de diseño abierto realizados con rEMT

Existen varios estudios abiertos con rEMT de alta frecuencia en un rango de 10 a 20 Hz, que sugieren que la estimulación sobre CDLPF izquierdo mejora los síntomas de la depresión mayor^{17,19}.

George et al trataron a 6 pacientes con depresión resistente a farmacoterapia durante 5 días a sesión diaria de rEMT observando una caída del 26% en los resultados de la escala Hamilton-D para la depresión, experimentando dos de ellos una mejoría notable. Catalá et al aplicaron rEMT diariamente sobre CDLPF izquierdo a 7 pacientes con depresión psicótica resistente a medicación, mejorando la sintomatología depresiva, mientras que cuando se administró sobre CDLPF derecho no se obtuvo efecto alguno.

Un grupo australiano ha realizado una experiencia con rEMT durante 18 meses, en 85 pacientes con depresión resistente a farmacoterapia. Muchos de ellos tomaron durante la intervención de forma concomitante fármacos antidepresivos, neurolépticos o estabilizadores del humor. Se administró una media de 12 sesiones y se observó un inicio de la mejoría sobre el final de la primera semana²⁰. Este trabajo ha demostrado la capacidad de integración de rEMT en el arsenal terapéutico, pero se necesitan más estudios controlados que establezcan de forma definitiva la eficacia de esta intervención.

La mayoría de los estudios abiertos con rEMT se han realizado con estimulación de alta frecuencia, sin embargo frecuencias menores o iguales a 1 Hz tienen mejor perfil de seguridad y deberían ser exploradas a la búsqueda de un posible beneficio terapéutico. Feinsod et al realizaron 10 sesiones de 1 Hz suministradas mediante una bobina circular de 9 cm sobre CDLPF derecho, observando mejoría en la escala de depresión en 7 de 14 pacientes del estudio²¹.

Estudios con falsa EMT y controles

Los ensayos clínicos controlados con placebo establecen la eficacia de una intervención. La mayoría de los estudios controlados con EMT han utilizado la administración de falsa EMT como placebo. La falsa EMT se aplica por lo general mediante una bobina colgante, alejada de la cabeza, de forma tal que el campo magnético estimula los músculos del cuero cabelludo pero no llega a alcanzar al cerebro. Las maniobras para la administración de la falsa EMT reproducen el artefacto acústico y la contracción muscular del scalp, igual que sucede con la EMT activa. Se asume que esta forma de administración no tiene efectos sobre el cerebro, pero esto no ha podido ser rigurosamente testado.

Wassermann et al hallaron que con falsa EMT no se afectaba significativamente el metabolismo de la glucosa en el cerebro, pero estudios con mayor número de sujetos y con una variedad distinta de manipulaciones falsas podrían ayudar a clarificar esta impresión²². Un reciente trabajo realizado con monos rhesus deja entrever que ciertas falsas manipulaciones podrían inducir una cantidad importante de voltaje en el cerebro²³.

La mayoría de los estudios no informan de forma específica sobre las falsas manipulaciones, estableciéndose comparaciones entre los diferentes estudios, con una amplia variabilidad entre los distintos grupos a la respuesta a la falsa EMT.

Medicaciones concomitantes

La EMT fue testada en un principio principalmente en una población resistente a farmacoterapia, de esta forma la mayoría de los pacientes en el ensayo inicial estaban tomando diferentes fármacos antidepresivos. La mayoría de los casos seleccionados al enrolarse en el estudio habían estado tratados con dosis estables. Un trabajo reciente sugiere que la EMT podría servir para mejorar la respuesta a los fármacos antidepresivos, lo cual deberá ser tenido en cuenta siguiendo en estos casos un control riguroso de la medicación antidepresiva durante los ensayos con EMT.

EMT de pulso único

Los primeros estudios realizados fueron de interés por el buen perfil de seguridad de EMT de pulso único.

Varios estudios abiertos concluyen en que la EMT de pulso único disminuye la sintomatología depresiva en la depresión mayor^{24,25}. En un ensayo abierto randomizado, en el que se administró durante dos semanas EMT de pulso único se produjo una elevación en la respuesta a la medicación antidepresiva en 12 pacientes, comparado con otros 12 que sólo recibieron farmacoterapia²⁶. Muchos de los estudios con pulso único se han realizado con bobina circular de estimulación no focal, situada sobre vértex (occipucio) o bien mediante estimulación de múltiples lugares en el mismo paciente, lo cual dificulta la teoría de la activación selectiva de los circuitos involucrados en el estado de ánimo.

Menkes et al realizaron un pequeño ensayo abierto con pulso único sobre CDLPF derecho que concluyó con un declive significativo en las puntuaciones de la escala de Hamilton-D para la depresión²⁷. Se necesitan ensayos con EMT de pulso único con ciego que comparen tamaños y formas de bobinas y lugares de estimulación para clarificar si esta forma de estimulación es clínicamente útil.

Ensayos controlados de ciego y placebo

Se han realizado tres ensayos controlados con ciego y placebo que han informado sobre la capacidad de rEMT de alta frecuencia sobre CDLPF izquierdo para mejorar la sintomatología en la depresión mayor²⁸ (Tormos et al, comunicación personal, diciembre 1998).

En un estudio de diseño múltiple cruzado, Pascual-Leone et al observaron que después de 5 días de administración diaria de rEMT de alta frecuencia sobre CDLPF izquierdo se produjeron marcados efectos antidepresivos en 11 de 17 ingresados con depresión psicótica resistente a fármacos, mientras que con la estimulación de CDLPF derecho no se observaron cambios.

George et al utilizando parámetros diferentes, observaron que la administración diaria de rEMT sobre CDLPF izquierdo produjo modestos efectos antidepresivos, que fueron estadísticamente significativos al ser comparados con el grupo que recibió placebo (falsa-EMT) en un estudio realizado con 12 pacientes externos diagnosticados de depresión mayor.

Otros grupos se han dedicado a estudiar sobre la eficacia terapéutica de la mínima frecuencia posible de administración de rEMT, en búsqueda del beneficio de un mejor perfil de seguridad. En dos grupos resultó que 1 Hz sobre CDLPF derecho obtuvo efectos antidepresivos comparables en magnitud a 10 Hz administrados sobre CDLPF izquierdo²⁹. Estos autores demostraron en un estudio de doble ciego controlado con placebo (falsa-EMT) (N=71) que rEMT de 1 Hz fue mucho más efectiva que la administración de placebo, obteniéndose descensos del 50% y mayores en la puntuación de la Escala Hamilton-D en 17 de 36 pacientes, comparado con la mejoría en la misma escala en 6 de 35 pacientes del grupo control.

La primera comparación directa entre los efectos de 1 Hz y 10 Hz y los efectos sobre la lateralidad la han realizado Tormos et al (comunicación personal, diciembre

1988) en un estudio randomizado de pacientes con depresión mayor (N=45), asignándoles a uno de estos 4 grupos: a) 10 Hz-CDLPF izquierdo, b) 1 Hz- CDLPF izquierdo, c) falsa rEMT-CDLPF derecho y, d) 1 Hz-CDLPF derecho.

En los grupos a y d se redujo de forma significativa la sintomatología depresiva. Estos hallazgos son concordantes con la hipótesis de que rEMT reduce la sintomatología depresiva mediante la inhibición de CDLPF derecho o por estimulación de CDLPF izquierdo, lo cual encaja en la línea de modelos que abogan por la lateralización en los sistemas prefrontales. Aunque los efectos inhibitorios y excitatorios de 1 Hz y 10 Hz sobre córtex motor sirven de apoyo para esta hipótesis, se necesitan estudios que revelen los mecanismos de la acción neurofisiológica de estos parámetros de estimulación.

La importancia que tiene la frecuencia de estimulación ha sido puesta en tela de juicio a raíz de los resultados de un estudio randomizado reciente, en el cual a diferentes grupos de pacientes se les administró diferentes frecuencias de rEMT. Padberg et al trataron a 18 pacientes con depresión resistente a medicación, asignándoles a recibir durante 5 días tratamiento con: a) pulso único, b) 10 Hz-rEMT y c) falsa rEMT, todos ellos sobre CDLPF izquierdo.

Tanto en el grupo a como en el b se produjo una modesta mejoría, indicada por un descenso de 5 y 3 puntos respectivamente en la Escala Hamilton-D, mientras que en el grupo que recibió falsa rEMT se incrementaron las puntuaciones en 1,5 puntos. No hubo diferencias significativas entre el grupo de pulso único y el que recibió 10 Hz³⁰.

George et al recientemente han concluido un amplio estudio con 30 pacientes con depresión, randomizado en grupos que recibieron 5 Hz-rEMT o 20 Hz-rEMT, ambos sobre CDLPF izquierdo (George et al en prensa). Parece que ambas condiciones son activas, produciéndose una modesta mejoría durante unas dos semanas siguientes a la estimulación, no apreciándose diferencias significativas entre ambos grupos. Quizá la muestra fuera demasiado pequeña como para detectar una diferencia en el efecto entre las dos frecuencias, pero la posibilidad de que muy bajas frecuencias (las cuales son muy seguras) pudieran ser efectivas, tiene una gran implicación para la futura práctica clínica.

rEMT frente a TEC

A pesar de que se alude con frecuencia a rEMT como un potencial reemplazo para el tratamiento con TEC, hasta la fecha sólo existe un estudio que ha comparado la eficacia de estos dos tratamientos en un diseño paralelo. En un estudio abierto en el que se incluyeron a 40 pacientes, Grunhaus et al informaron que TEC fue muy superior en resultados a rEMT en pacientes con depresión delirante, pero sin embargo ambas tuvieron la misma eficacia en pacientes con depresión psicótica³¹. Los problemas detectados en el estudio han sido ausencia de ciego y falta de grupo de comparación con falsa rEMT.

Otra aproximación ha sido la combinación de rEMT con TEC. Pridmore et al iniciaron un estudio con 22 pacientes diagnosticados de depresión que fueron asignados de forma randomizada a recibir cualquiera de estos tratamientos: TEC unilateral derecho (RUL) o RUL-TEC seguido de 4 tratamientos de rEMT por semana, durante dos semanas²⁰. La teoría sobre la que se apoyan estos diseños de investigación es que la EMT podría optimizar la respuesta de tratamientos estandarizados como la TEC, de forma parecida a la teoría de que EMT optimiza los efectos de los fármacos antidepresivos. Si así fuera, rEMT podría aportar un beneficio al poder disminuir la frecuencia o el número total de sesiones de TEC.

Conclusiones

En los estudios en los que se obtuvo resultados significativos, el efecto terapéutico tuvo un rápido inicio en una a dos semanas, lo cual es más rápido que el inicio de la acción terapéutica con los fármacos antidepresivos. La respuesta terapéutica es eficaz, aunque de forma corta sin mantenimiento del tratamiento. Hay estudios que han informado de una recaída transcurridas de una a dos semanas. Si la EMT ha de tener un futuro papel en el tratamiento de la depresión han de prepararse estrategias para prevenir las recaídas.

Quedan por contestar preguntas tales como cuáles son los mejores parámetros para el paradigma de estimulación ideal en la depresión, como forma de la bobina, frecuencia de las sesiones, etc., el lugar óptimo de estimulación, predictores de respuesta y conocimiento del mecanismo de acción. Las futuras direcciones en la investigación sobre EMT en el tratamiento de la depresión incluyen estudios con muestras de gran tamaño, estudios multicéntricos comparativos, estrategias de mantenimiento y diseños paralelos para explorar las múltiples variables de los parámetros de estimulación¹.

ENFERMEDAD BIPOLAR

La TEC ha demostrado ser efectiva tanto en manía como en depresión^{32,33}. Basándose en las posibles propiedades TEC-like de la EMT, Grisar et al decidieron estudiar la aplicación de EMT en la manía³⁴. Los estudios realizados en pacientes con depresión y en sujetos control sin depresión habían sugerido una «lateralidad» de los efectos de EMT, por lo que decidieron comparar EMT administrada sobre CDLPF derecho con EMT sobre CDLPF izquierdo en pacientes con manía. Diseñaron su estudio basándose en trabajos previos con manía^{35,36} y realizaron un estudio de izquierdo frente a derecho prefrontal EMT en pacientes que no dejaron de tomar en ningún momento sus medicaciones. Su hipótesis de trabajo fue que, dada la rápida respuesta en la manía a TEC³², los efectos de EMT aparecerían de forma temprana y con intensidad suficiente como para ser medidos, incluso sobre el efecto basal de la medicación.

Los pacientes seleccionados para el estudio cumplieron los criterios DSM-IV para manía. Aquellos candidatos con historia de epilepsia, neurocirugía, traumatismo craneal, implantes cardíacos de tipo marcapasos o con consumo de drogas de abuso fueron excluidos del estudio. Este estudio fue aprobado por el Comité de Helsinki y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Se respetaron aquellas medicaciones que tomaba cada grupo (litio, carbamacepina, valproato, neurolépticos). Se obtuvo una muestra de 16 pacientes que se distribuyeron de forma randomizada con ciego en dos grupos: EMT-CDLPF derecho (N=7) y EMT-CDLPF izquierdo (N=9).

Los pacientes fueron evaluados en 4 momentos diferentes del estudio: 24 horas antes de la primera sesión de EMT (línea basal), 3 y 7 días después del primer tratamiento, y al final del estudio (día 14, 4º día tras finalizar el tratamiento con EMT). Como instrumentos de medida se utilizaron la Escala de Impresión Global Clínica (CGI), la Escala de la Manía de Young³⁷ y la Escala de Evaluación Breve Psiquiátrica (BPRS)³⁸. Se utilizó para las sesiones un estimulador magnético Cadwell High Speed con una bobina circular de 9 cm de diámetro. Se calculó para cada paciente el umbral motor magnético antes de administrar el primer tratamiento, utilizando para éstos 80% del umbral motor del paciente.

Los pacientes recibieron un total de 10 sesiones, en días consecutivos, con 20 trenes de estimulación por sesión, con una frecuencia de 20 Hz durante 2 segundos por tren e intervalos intertren de 1 minuto. Los resultados sugieren que en la manía la estimulación del CDLPF derecho tiene efectos terapéuticos. En la mayoría de los estudios realizados sobre el lóbulo opuesto se han objetivado efectos antidepresivos; resulta sorprendente que la TEC administrada de forma unilateral sobre hemisferio derecho no resultó efectiva en un pequeño grupo de pacientes con manía³⁹. Los efectos neuropsiquiátricos de EMT pueden ser complejos, ya que ciertos parámetros de estimulación aumentan la actividad neuronal, causando por ejemplo un movimiento motor, mientras que otros parámetros de estimulación pueden desorganizar el flujo neuronal y causar secuestros del lenguaje¹⁰. Por ello, se necesitan más estudios que experimenten con frecuencia e intensidad del estímulo magnético y localización antes de poder ser contrastada con TEC.

El estudio incluyó a tratados con neurolépticos; si para seleccionar la muestra del estudio de manía sólo se hubiera escogido a aquellos pacientes capaces de recibir monoterapia o placebo, la muestra podría haber resultado no representativa⁴⁰. Ninguno de los pacientes sufrió una crisis, a pesar de la reciente sugerencia de Pascual-Leone et al de que el tratamiento neuroléptico puede ser un factor de riesgo para la inducción de convulsiones con EMT⁴¹. Los resultados mostraron un beneficio significativo de EMT sobre CDLPF derecho en 14 días (tras 10 sesiones). La TEC también resultó ser efectiva en las primeras dos semanas^{39,42}. La interpretación que hacen los autores de los resultados es que la EMT sobre CDLPF derecho resulta ser terapéutica en manía y que la EMT so-

bre CDLPF izquierdo la empeora; la impresión clínica de los pacientes que recibieron EMT sobre CDLPF izquierdo fue que respondieron mucho más pobremente de lo que cabría esperar llevando un adecuado control farmacoterapéutico.

Conclusiones

Algunos tratamientos como los inhibidores de la recaptación de monoaminas, son efectivos sólo como anti-depresivos, mientras que otros, tales como el litio, TEC y fármacos anticomociales, son efectivos tanto en depresión como en manía. En ratas, la EMT provoca una elevación del umbral convulsivógeno⁴³, igual que lo hacen la TEC y los fármacos anticonvulsivantes⁴⁴, sugiriendo este hallazgo que la EMT puede tener efectos antibipolares. Ahora existen datos clínicos que apoyan este concepto, pero queda por ver cómo se interpretan los resultados sobre localización y lateralización de los efectos de EMT¹.

EMT EN TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por ideas intrusivas y recurrentes en forma de pensamientos, imágenes o sentimientos, que conducen a comportamientos repetitivos. Las intrusiones (obsesiones) persisten a pesar de los intentos del paciente por erradicarlos y se acompañan frecuentemente de una marcada y opresiva ansiedad. Los síntomas se asocian de forma significativa y frecuentemente dramática, con un deterioro en la capacidad para la realización de sus papeles sociales y ocupacionales¹.

Los modelos fisiopatológicos del TOC intentan explicar cómo las ideas intrusivas podrían surgir como la representación de una compulsión, que cuando es realizada puede reducir temporalmente la ansiedad y las obsesiones asociadas a ella. Los circuitos involucrados en el modelo son principalmente córtex prefrontal (incluyendo orbitofrontal y dorsolateral), estructuras paralímbicas (cíngulo, temporal anterior, córtex parahipocampal e insular), ganglios de la base (caudado, putamen, *globus pallidus*) y tálamo⁴⁵. Los procesos cognitivos y afectivos asociados con el normal funcionamiento de estas áreas incluyen el dominio del pensamiento y la emoción, los cuales tienen un papel importante en la sintomatología del TOC. Por ello estas regiones representan lugares potenciales de disfunción en este trastorno.

Los modelos neurobiológicos del TOC enfatizan sobre la actividad anormal del circuito córtico-estriado-pálido-talámico. La disfunción en cualquiera de las estructuras que forman parte de los circuitos neuroanatómicos potencialmente involucrados en el TOC, podría dar una explicación a los síntomas de la enfermedad. Aunque una propuesta es que el *locus* primario de la anomalía es córtex orbito-frontal⁴⁶, la hipótesis general de trabajo es que los síntomas surgen, al menos en parte, en res-

puesta a un defectivo filtro de los *inputs* corticales desde los ganglios basales. Estudios con EMT de pulso pareado pueden proveer de datos relevantes que apoyen la hipótesis de la anormal función de estas estructuras en el TOC

Los trabajos con técnicas de neuroimagen funcional son bastante sólidos en el TOC, implicando a mecanismos prefrontales y estructuras afines que incluyen estriado, tálamo, cíngulo anterior y áreas paralímbicas en la sintomatología del TOC, a través de un amplio y razonable número de estudios^{47,48}. Existen hallazgos que se han reproducido de forma consistente con respecto a aquellos pacientes con TOC quienes no habían recibido tratamiento médico, tienen un hipermetabolismo frontal (generalmente orbitofrontal), o incrementada la perfusión, ambos en estado de reposo. El tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina se asocia con normalización de esta «hiperfrontalidad»⁴⁹, como también es ventajoso el tratamiento con terapia del comportamiento⁵⁰. Estos trabajos han demostrado un incremento en la actividad de los ganglios basales, tálamo y giro anterior del cíngulo, aunque de forma variable.

EMT de pulso pareado es una técnica establecida para el sondeo de la modulación inhibitoria y excitatoria del córtex motor primario. El método se basa en la observación de que la magnitud de los potenciales motores evocados producidos por estimulación magnética del córtex motor cambia al administrar «pulsos condicionantes», a intensidad por debajo del umbral, milisegundos después del estímulo supraumbral. El interés se ha centrado sobre el fenómeno de la inhibición intracortical, que se pone de manifiesto con una reducción en la amplitud del potencial motor evocado cuando el estímulo condicionante y los pulsos de prueba se separan entre 2 a 5 ms.

Los estudios farmacológicos en voluntarios normales sugieren que la inhibición intracortical es probablemente mediada por la activación de interneuronas GABAérgicas corticales⁵¹. La inhibición intracortical anormal se ha demostrado en varios trastornos psiquiátricos, y se cree que involucra un funcionamiento anormal de los ganglios basales⁵². Estudios recientes en pacientes con síndrome de Tourette y distonias focales, enfermedades potencialmente ligadas a la patología de los ganglios basales y que se han propuesto como pertenecientes al «Espectro TOC», también presentan una disminución en la inhibición cortical al ser comparados con sujetos normales⁵³.

Greenberg et al⁵⁴, realizaron un estudio en pacientes con TOC, detectando una disminución de la modulación inhibitoria mediante EMT de pulso pareado. La reducción de la inhibición cortical fue similar a la observada en el síndrome de la Tourette, a pesar de no estar presentes los tics. Puede que el defecto en los mecanismos inhibitorios se relacione con el hallazgo constante del incremento de la actividad cortical en TOC. En un amplio estudio se observó que tanto el potencial de reposo, como el umbral motor estaban disminuidos en los pacientes con TOC, en comparación con los sujetos normales control (Greenberg et al en prensa), lo que sugiere o bien un incremento de la excitabilidad intrínseca del córtex mo-

tor, o una conducción excitatoria incrementada desde las proyecciones tálamo-corticales.

Las dos anomalías observadas, inhibición intracortical disminuida y excitabilidad cortical aumentada, podrían deberse a una función anormal de los ganglios basales, consistente con las teorías de la patogénesis del TOC y del síndrome de Tourette⁵⁵. Los hallazgos con EMT de pulso pareado proveen de una evidencia adicional para pensar que TOC y síndrome de Tourette pudieran tener una fisiopatología con solapamiento de rasgos. El hallazgo más reciente (Greenberg et al en prensa) en pacientes con TOC con comorbilidad de tics motores, es que estos pacientes tienen una menor inhibición intracortical que los pacientes con TOC sin tics, lo que sugiere que la fisiopatología de unos y otros podría ser algo diferente. Se necesitan estudios que determinen si estos fenómenos también se observan en otros trastornos neuropsiquiátricos candidatos a ser emparentados con síndrome de Tourette y TOC. También serán necesarios otros trabajos que investiguen si EMT de pulso pareado puede ser de ayuda en ensayos con fármacos que aumenten la inhibición intracortical¹.

EMT EN TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

La sintomatología cardinal de este síndrome consiste en la reexperiencia de los acontecimientos (en forma de *flash-backs* visuales), comportamientos evitativos e hiperactivación adrenérgica, acompañado de una marcada ansiedad. Los síntomas, que por definición se desarrollan tras una experiencia aterradora y peligrosa, causan interferencias en el funcionamiento social y laboral del individuo. Recientes teorías sobre la patogénesis del trastorno sugieren que los mecanismos que valoran en condiciones normales la situación de amenaza están disregulados; en consecuencia las respuestas de temor asociadas con la situación traumática original se hacen generalizadas y sin capacidad de extinción⁵⁶. Estos modelos realizan la propuesta común de que las regiones cerebrales asociadas con la experimentación del miedo y con el fenómeno de la extinción son importantes en el trastorno por estrés posttraumático. Estas áreas incluyen la amígdala, el hipocampo y el córtex prefrontal medial; la disfunción de cualquiera de estas regiones puede contribuir a la sintomatología¹.

La investigación con técnicas de neuroimagen en este síndrome se hallan aún en estado inicial, pero los resultados de varios estudios con imágenes de resonancia magnética (MRI) indican una disminución significativa en el volumen del hipocampo en estos pacientes, mientras que los estudios con resonancia magnética espectroscópica revelan que los niveles de N-acetil aspartato, un posible marcador de integridad neuronal, están disminuidos en hipocampo derecho⁵⁷. Los resultados de los estudios de provocación de síntomas y PET en estos pacientes mostraron que la evocación del acontecimiento traumático se asociaba con un incremento de la perfusión límbica, pa-

ralímbica y cortical prefrontal, con cierta activación preferencial en el lado derecho, mientras que la activación de la amígdala fue un hallazgo inconstante⁵⁸⁻⁶⁰.

Estudios más recientes utilizando HMPAO-SPECT han encontrado activación en córtex prefrontal medial⁶¹, en cíngulo anterior y también en el área que incluye a la amígdala izquierda⁶². De esta forma la activación límbica y paralímbica aparecen asociadas con el recuerdo traumático ligado a la ansiedad, y el input prefrontal podría estar ejerciendo un papel modulador de la actividad subcortical ligada a los síntomas del síndrome.

La posibilidad de que la estimulación del córtex prefrontal utilizando EMT pudiera afectar la actividad cerebral regional involucrada con los síntomas del trastorno por estrés postraumático, ha sido el punto de mira de los estudios realizados hasta el momento. Grisaru et al en una serie de 10 pacientes con trastorno por estrés postraumático observaron una reducción de los síntomas cardinales (evitación, ansiedad, somatizaciones), tras la aplicación de una sesión única de 30 pulsos, a 0,3 HZ y alta intensidad, aplicados bilateralmente sobre córtex motor con una bobina no focal, aunque el efecto fue breve y transitorio⁶³.

Un estudio piloto con dos pacientes con el síndrome se realizó con rEMT de baja frecuencia (1 HZ, 80% umbral motor) sobre córtex DLPF derecho con una bobina focal⁶⁴. Uno de los pacientes recibió 17 sesiones de 1.200 pulsos cada una, en un periodo de un mes; el otro paciente recibió 1 HZ rEMT sobre la misma región, con un total de 30 sesiones en 6 semanas. En ambos se constató una mejoría significativa de los síntomas y una disminución global de la ansiedad, persistiendo el beneficio terapéutico un mínimo de un mes tras suspender el tratamiento. Un PET realizado con fluorodexoxiglicosa mostró una reducción del metabolismo con respecto a los niveles pre-rEMT, los cuales fueron más elevados, en referencia a los niveles de la población normal, especialmente en hemisferio derecho.

Es posible que rEMT de baja frecuencia disminuya los síntomas en el trastorno por estrés postraumático mediante modificación de la actividad en circuitos cerebrales relevantes. Las investigaciones que se realizan en este terreno combinando EMT y técnicas de imagen neurofuncional puede que tengan un futuro en la confección de los modelos neurobiológicos de la ansiedad. El desarrollo de la metodología en EMT que permitiese la estimulación simultánea de estructuras corticales y subcorticales, en combinación con la neuroimagen podría representar un avance científico importante¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. George MS, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in Neuropsychiatry. American Psychiatric Press Inc. 2000.
2. Abrams R, Taylor MA. Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression. Br J Psychiatry 1976;129:482-5.
3. Fink M, Ottosson J-O. A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions. Psychiatry Res 1980;2:49-61.
4. Devanand DP, Lisanby SH, Lo E, et al. Effects of electroconvulsive therapy of plasma vasopressin and oxytocin. Biol Psychiatry 1998;44:610-6.
5. Lisanby SH, Devanand DP, Prudic, Pierson D, Nobler MS, Fitzsimons L, Sackeim HA. Prolactin response to ECT: effects of electrode placement and stimulus dosage. Biol Psychiatry 1998;43:146-55.
6. Fox P, Ingham R, George MS, Maybert H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. Neuroreport 1997;8:2787-91.
7. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. J Neurosci 1997;17:3178-84.
8. George MS, Stallings LE, Speer AM, et al. A pilot study using perfusion SPECT to image regional brain activity during prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Human Psychopharmacology 1999;14:161-70.
9. Bickford RG. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. Neurosurgery 1987;20:110-6.
10. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neurology 1991;41:697-702.
11. Grafman J, Pascual-Leone A, Alway D, Nichelli P, Gómez-Forlós E, Hallett M, et al. Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neuroreport 1994;5:1157-60.
12. Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual AP. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. Neurology 1996;46:499-502.
13. George MS, Wasserman EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996;8:172-80.
14. Dearing JE, George MS, Greenberg BD, et al. Effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on mood and anxiety in healthy volunteers: a replication study (abstract). APA New Research Program, Abstract NR 182; 1996.
15. Hajak G, Cohrs S, Tergau F, Ziemann V, Paulus W, Ruther E. Sleep and rTMS (abstract). Electroenceph Clin Neurophysiol 1998;107: 92P.
16. Nedjat S, Folkerts HW, Michael ND, et al. Evaluation of side effects after rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal cortex in normal volunteers (abstract). Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;107:96.
17. Catalá MD, Rubio B, Pascual-Leone A. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of

- dorsolateral prefrontal cortex on depression (abstract). *Neurology* 1996;46:A327.
18. Epstein CM, Figiel GS, McDonald WM, et al. Rapid rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. *Psychiatry Annals* 1998;28:36-9.
 19. George MS, Wassermann EM, William WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-6.
 20. Pridmore S, Katsikitis M, van Roof M. rTMS versus ECT in severe major depressive episode (abstract). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:96-7.
 21. Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetical stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 1998;7(2):65-8.
 22. Wassermann EM, Kimbrell TA, George MS, et al. Local and distant changes in cerebral glucose metabolism during repetitive transcranial magnetic stimulation (abstract). *Neurology* 1997;48:A107.
 23. Lisanby SH, Luber BL, Schroeder C, et al. rTMS in primates: intracerebral measurement of rTMS an ECS induced voltage *in vivo* (abstract). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:79.
 24. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:105-10.
 25. Grisaru N, Abarbanel J, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of motor cortex and frontal lobe in depression and schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica* 1995;7(Suppl):10-2.
 26. Conca A, Koppi S, König P, Swoboda E, Krecke N. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology* 1996;34:204-7.
 27. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA. Slow-rate transcortical magnetic stimulation (sTMS): a non-invasive and effective treatment for major depression (abstract). *Neurology* 1998;50:A318.
 28. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal rTMS improves mood in depression a placebo controlled cross over trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1752-6.
 29. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315-20.
 30. Padberg F, Zwanzger, Thoma H, et al. TMS in major depression: impact of frequency and intensity on the therapeutic effect in pharmacotherapy-refractory patients (abstract). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:96.
 31. Grunhaus L, Dannon P, Schrieber S. Effects of transcranial magnetic stimulation on severe depression: similarities with ECT (abstract). *Biol Psychiatry* 1998;43:(76 s):254.
 32. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of mania states. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:727-32.
 33. Small JG, Milstein V, Small IF. Electroconvulsive therapy for mania. *Electroconvulsive Therapy* 1991;14:887-903.
 34. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998;155: 1608-10.
 35. Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination lithium carbonate and haloperidol in schizoaffective disorder: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1997;36:327-33.
 36. Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH. Carbamazepine and haloperidol versus placebo and haloperidol in excited psychoses: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:165-70.
 37. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
 38. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
 39. Milstein V, Small JG, Klapper MH, et al. Unilateral versus bilateral ECT in treatment of mania. *Convulsive therapy* 1987;3:1-9.
 40. Licht RW, Gouliarov G, Vestergaard P, Frydenberg M. Generalisability of results from randomised drug trials. *Br Psychiatry* 1997;170:264-7.
 41. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348:233-7.
 42. Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *Br J Psychiatry* 1994;164:806-10.
 43. Fleishmann A, Prolov K, Abarbanel J, Belmaker RH. The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *Brain Res* 1995; 699:130-2.
 44. Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Portnoy S, Kanzler M, Malitz S. Dosage, seizure, threshold and the antidepressant efficacy of electroconvulsive therapy. *Ann NY Acad Sci* 1986;462:398-410.
 45. Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden FJ. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia, limbic striatal and thalamocortical circuits of pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1:27-36.
 46. Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 739-44.
 47. Hoehn-Saric R, Greeberg BD. Psychobiology of obsessive-compulsive disorder: anatomical and physiological considerations. *Int Rev Psychiatry* 1997;9:15-30.
 48. Rauch SL, Baxter LR. Neuroimaging of OCD and related disorders. En: Jenike MA, Baer L, Minichiello

- WE, editores. *Obsessive-compulsive disorders: practical management*. Boston: Mosby; 1998; p. 289-317.
49. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:681-9.
 50. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LRJ, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:109-13.
 51. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40:367-8.
 52. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:493-8.
 53. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am Psychiatry* 1997;154:1277-84.
 54. Greemberg BD, Ziemann U, Harmon A, Murphy DL, Wassermann EM. Decreased neuronal in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1998;352:881-2.
 55. Leckman JF, Peterson BS, Anderson GM, Amsten AE, Pauls DL, Cohen DJ. Pathogenesis of Tourette's Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38(1):119-42.
 56. Rauch SR, Shin LM, Whalen PT, et al. Neuroimaging and the neuroanatomy of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectrums* 1998;3(7, Suppl 2):31-41.
 57. Stein MB, Hanna C, Koverola C, Torchia MG, McClarty B. Structural brain changes in PTSD: does trauma alter neuroanatomy? *Ann NY Acad Sci* 1997; 821:76-82.
 58. Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Sarage CR, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:380-7.
 59. Semple WE, Goyer P, McCormic R, Morris E, Compton B, Muswick G, et al. Preliminary report: brain blood flow using PET in patients with posttraumatic stress disorder and substance-abuse histories. *Biol Psychiatry* 1993;34:115-8.
 60. Shin LM, Kosslyn SM, Mc Wally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, et al. Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder: a positron emission tomographic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:233-41.
 61. Zubieta J, Chintz JA, Lombardi U, Fig LM, Cameron OG, Liberzon I. Medial frontal cortex involvement in PTSD symptoms: a SPECT study. *J Psychiatry Res* 1999;33:259-64.
 62. Liberzon I, Taylor SE, Amdar R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry* 1999;45:817-26.
 63. Grisar N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998;44:52-5.
 64. Mc Cann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55: 276-9.