

Neuromodulación y la estimulación magnética transcraneal: un nuevo paradigma en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

Transcranial magnetic stimulation: an option for the management of affective disorders.

Michael Kabar¹

RESUMEN

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un método que utiliza pulsos magnéticos breves pero poderosos para inducir una corriente eléctrica de manera focalizada. La EMT difiere de otros métodos de estimulación eléctrica ya que los efectos pueden ser dirigidos de una manera más localizada. La eficacia de la EMT ha sido demostrada en estudios aleatorios controlados y ha sido comparada a la de los antidepresivos y a la combinación de antidepresivos y antipsicóticos de última generación en los casos de depresión refractaria. Los problemas de tolerabilidad y la poca adherencia al tratamiento hacen de la EMT una opción viable para el manejo de los trastornos afectivos. Actualmente se estudia el uso de la EMT en el tratamiento de la esquizofrenia, el tinnitus, el dolor, las cefaleas y otros desórdenes neuro-psiquiátricos. Los resultados preliminares son muy prometedores. El uso de la EMT ha sido aprobada por la Food and Drug Administration de EEUU sólo en los casos de depresión refractaria. (*Rev Neuropsiquiatr 2010;73:26-34*).

PALABRAS CLAVE: Estimulación magnética transcraneal, EMT, depresión, corteza, tratamiento.

SUMMARY

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method that uses brief but intense magnetic pulses in order to induce a focal electric current. TMS differs from other methods of electrical stimulation because the effects can be directed more precisely. The efficacy of TMS has been shown in controlled randomized trials and has been compared to that of antidepressants and to the combination of antidepressants and new generation antipsychotics in cases of refractory depression.

The problems of tolerability and the low adherence to treatment make TMS an option for the management of affective disorders. TMS is currently studied for the treatment of schizophrenia, tinnitus, pain, headaches and other neuropsychiatric disorders. Preliminary results are promising. The use of TMS has only been approved by the Food and Drug Administration of the USA for cases of refractory depression. (*Rev Neuropsiquiatr 2010;73:26-34*).

KEYWORDS: Transcranial magnetic stimulation, TMS, depression, cortex, treatment.

¹ Universidad de California en Berkeley, EEUU. Diplomado del American Board of Psychiatry and Neurology. Berkeley, EEUU.

INTRODUCCIÓN

Aunque la terapia electro-convulsiva continúa siendo el procedimiento primario de neuro-estimulación para el tratamiento de trastornos psiquiátricos severos y refractarios a las intervenciones medicamentosas, existen actualmente varios métodos aprobados por la *Food and Drug Administration (FDA)*, o aún en fase experimental, que alteran la función cerebral vía campos magnéticos o eléctricos. Estos incluyen las nuevas modificaciones a la terapia electro-convulsiva, la estimulación del nervio vago, la estimulación magnética transcraneal (EMT), la terapia magneto-convulsiva, la estimulación cerebral profunda, la estimulación transcraneal con corriente directa y la estimulación a través de un implante cortical.

Dos de estos procedimientos – la EMT y la estimulación con corriente directa - no son invasivos, lo cual permite además la posibilidad de examinar el cerebro sano y el enfermo de una manera que antes era imposible. Es posible usar estas técnicas para estudiar la relación entre el cerebro y síntomas o conductas específicas lo cual nos permite ir de un modelo simplemente correlativo a un modelo etiológico y verificar las hipótesis generadas por los estudios de imágenes cerebrales con la posibilidad de entender mejor la fisiopatología y diseñar intervenciones terapéuticas específicas (1).

La conceptualización de cómo funciona la estimulación cerebral está también evolucionando con los avances en las neurociencias. Por ejemplo, la creencia original de que la estimulación cerebral profunda causaba una supresión funcional del área estimulada, ha dado paso a las nuevas teorías de alteración de la dinámica neuronal. Este cambio en la teoría de una “lesión estática” a una de “alteración dinámica” en el funcionamiento de la red neuronal refleja una evolución del pensamiento con respecto a las oscilaciones neuronales. Por décadas se han grabado pasivamente las señales eléctricas generadas por la actividad cerebral y sólo recientemente se ha intentado comprender si estos ritmos son el epifenómeno de la actividad neuronal o su mismo sustrato (2).

Ahora que podemos evocar de manera no invasiva estas oscilaciones con la estimulación magnética transcraneal (3), estamos equipados por primera vez para determinar experimentalmente su función y su potencial terapéutico. Estos avances tienen mucho que enseñarnos sobre cómo funciona el cerebro y sobre

las bases neuronales de las enfermedades psiquiátricas. Por ejemplo, los circuitos neuronales teóricamente involucrados en la depresión, pueden ser intervenidos a varios niveles: las regiones corticales laterales pueden ser exploradas con la estimulación magnética transcraneal y la estimulación cortical con implante, mientras que los núcleos profundos solamente son asequibles vía estimulación magnética profunda. Estos instrumentos también podrían iluminarnos mejor en cuanto a cómo la terapia electro-convulsiva realmente funciona. Con esta última, la convulsión y la actividad que la produjo están apareadas. Con la estimulación magnética transcraneal, la estimulación cortical y la estimulación profunda podemos efectuar una descarga eléctrica profunda en una región específica sin producir una convulsión, mientras que con la terapia magneto-convulsiva nos es posible desencadenar una convulsión sin exponer estructuras cerebrales profundas a la electricidad. Esto nos permite examinar la eficacia y los efectos secundarios atribuibles específicamente y por separado a la convulsión y a la electricidad.

Colectivamente, las modalidades de estimulación cerebral representan un nuevo tipo de intervenciones terapéuticas que utilizan varias formas de campos eléctricos aplicados directamente o inducidos indirectamente a través de campos magnéticos para tratar y estudiar los trastornos psiquiátricos. Estas armas - y la ciencia detrás de ellas - definen el emergente campo de la neuromodulación terapéutica.

Este artículo enfoca el potencial terapéutico de la EMT, aprobado en octubre de 2008 en los E.E.U.U. por la *FDA* para su uso en el tratamiento de la depresión en pacientes que no han respondido previamente a un curso de tratamiento con un antidepresivo tradicional. En otros países, sin embargo, la EMT se ha estado utilizando desde hace varios años clínica y experimentalmente en el tratamiento no sólo de la depresión mayor, sino también de otros trastornos psiquiátricos y neurológicos como: depresión post-parto, manía, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, déficit de atención, trastorno de pánico, estrés post-traumático, dolor, fibromialgia, migraña, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC), distonías, tinnitus, tics, dislexia y epilepsia. La EMT se realiza poniendo una bobina electromagnética en el cuero cabelludo la cual genera un campo magnético que dura de 100-200 microsegundos. La potencia del campo magnético es de aproximadamente 1,5-2 Tesla (intensidad similar a

la usada en la resonancia magnética). La proximidad del cerebro al campo magnético produce un flujo eléctrico en el tejido neuronal que depolariza su membrana. La intensidad mínima del campo magnético requerida para producir un movimiento motor involuntario específico (usualmente del abductor pollicis brevis) cuando la bobina es colocada en el área correspondiente de la corteza motora primaria es llamada el umbral motor. Los estudios clínicos muestran que la intensidad ideal para producir los efectos clínicos deseados es entre el 100 % y el 120% del umbral motor. El “método de los 5 cm” consiste en medir esa distancia anterior al punto identificado para cuantificar el umbral motor, siguiendo una línea parasagital a lo largo del cuero cabelludo. Esta es la manera típica que se utiliza para localizar la corteza prefrontal dorsolateral en donde usualmente se aplican los pulsos. La EMT consiste en la aplicación repetida de pulsos electromagnéticos a intervalos regulares. La evidencia más consistente revelada por los estudios recientes es que la aplicación de 20 Hz en áreas de la corteza frontal causa alteraciones en los patrones de liberación de dopamina en el hipocampo dorsal, el *nucleus accumbens*, y los sistemas mesolímbicos y mesoestriatales. Este efecto sugiere un beneficio particular en el subgrupo de pacientes con un bajo nivel de función dopaminérgica caracterizado por síntomas como anhedonia, retardo psicomotor marcado, la enfermedad de Parkinson y en adicciones (4). Pero también hay muchos estudios *in-vitro* y en animales de experimentación que sugieren que la EMT genera cambios en la regulación y la sensibilidad noradrenérgica y de los receptores 5HT1A y 5HT1B en diferentes áreas de la corteza, en el hipocampo y el hipotálamo (5).

Estudios con tomografías de emisión de positrones (PET) han revelado que las neuronas mayormente activadas son las interneuronas por su posición perpendicular al campo magnético, i.e. horizontales a la superficie cortical; y es así como hay un aumento del metabolismo en la corteza cingulada anterior y en la corteza prefrontal dorsolateral media con aumento del flujo arterial zonal.

USO DE LA EMT EN TRASTORNOS AFECTIVOS

En los EE.UU., solamente 3,2 de los 14 millones de pacientes con depresión reciben tratamiento farmacológico adecuado. Aún entre los tratados, se estima que 20 a 40% de los pacientes no responden adecuadamente a los antidepresivos y psicoterapia. La depresión tiende a tener un curso recurrente y, el estudio

STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) ilustra un patrón de una eficacia disminuida y un peor pronóstico con cada episodio subsecuente (7). Este estudio mostró que después de la aplicación de tres estrategias de tratamiento farmacológico sucesivas, la tasa acumulativa de remisión fue de sólo 67%. A pesar de los cambios en la práctica de la psiquiatría ocurridos en las últimas décadas, el impacto clínico de la depresión y la resistencia al tratamiento están aumentando. La Organización Mundial de la Salud (OMS) proyecta que para el año 2020 la depresión unipolar será la segunda entidad patológica más importante, precedida solamente por la enfermedad isquémica del corazón (8). Esta sombría predicción obliga a buscar nuevas opciones para su tratamiento y que estos sean clínicamente eficaces y económicamente posibles.

La depresión es una condición que involucra una red neuronal distribuida de manera compleja. Las estructuras cerebrales implicadas en estas redes incluyen estructuras límbicas y corticales además del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Este cambio paradigmático en el entendimiento de la depresión, no exclusivamente como un desorden neuroquímico, ha generado el interés en otras técnicas de tratamiento las cuales incluyen la EMT para estimular áreas específicas del cerebro con el fin de estabilizar el sistema disfuncional.

Los resultados del primer estudio multicéntrico internacional aleatorio y doble ciego (aproximadamente 300 pacientes) apoyan la eficacia de la EMT en casos de depresión refractaria demostrándose su eficacia y tolerancia en pacientes con depresión unipolar mayor. El grupo que recibió el tratamiento (comparado con el grupo placebo o de simulación), respondió significativamente mejor antes de completar la cuarta semana y logró la remisión antes de completar la sexta semana de tratamiento (9). Entre los individuos enrolados en este estudio, hubo una amplia variedad con respecto a la magnitud de la resistencia a los antidepresivos previa al mismo. Los criterios de inclusión específicamente estipulaban que los pacientes debían haber respondido pobremente a un mínimo de uno y a un máximo de cuatro antidepresivos a dosis y duraciones mínimas efectivas en su más reciente episodio depresivo. Este estudio determinó que el factor predictivo más importante de respuesta fue el grado de refractariedad a los tratamientos previos. En un análisis utilizando datos obtenidos en 195 pacientes que participaron en seis estudios clínicos diferentes, se

reportó que los pacientes más jóvenes y con menor exposición a tratamientos previos tuvieron una mejor respuesta (10). Otros análisis de los estudios publicados sugirieron que los factores predictivos de respuesta también incluían pacientes con menor número de episodios depresivos, duración menor de seis meses del episodio depresivo más reciente, mayor trastorno del sueño, mayor retardo psicomotor, ausencia de trastornos de ansiedad comórbidos y umbral motor más bajo al inicio del tratamiento (11).

En el estudio multicéntrico se utilizaron estimulaciones de alta frecuencia (5 a 20 Hz) sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda o de baja frecuencia (1 Hz) sobre la derecha. La terapia consistió de 5 sesiones semanales por un período de seis semanas. Cada sesión duró 37- 40 minutos.

En la tabla 1 se muestran los hallazgos de los estudios realizados con EMT en caso de depresión mayor durante la última década. Estos estudios (de tercera generación) tuvieron un mejor diseño con parámetros de estimulación optimizados, un mayor número de sesiones de EMT y muestras más grandes. Con la excepción de dos de ellos (14,17), estos estudios fueron randomizados, a doble ciego y controlados con terapia de simulación. Sin embargo tuvieron ciertas limitaciones significativas; por ejemplo, se ha comparado terapia unilateral, bilateral y la simulación (efecto placebo) en un número más grande de individuos, teniendo en cuenta por ejemplo que la terapia electroconvulsiva es más efectiva al ser aplicada bilateralmente en pacientes refractarios al tratamiento. Además, los métodos utilizados para identificar la corteza prefrontal dorso-lateral aún son sub-óptimos, limitando el potencial terapéutico de esta modalidad. Por otro lado, la duración del tratamiento en estos estudios fue generalmente corta (hasta 4 semanas) y la intensidad de la estimulación podría no haber sido suficiente al no tener en consideración la variabilidad en la distancia bobina-corteza cerebral.

Revisamos también los resultados de los dos meta-análisis más recientes. El de Herrmann et al (22) incluyó 33 estudios individuales con 877 pacientes y reveló que la EMT fue más efectiva que el tratamiento simulado con un tamaño del efecto muy importante de 0,7. La reducción promedio en las escalas de depresión después del tratamiento activo fue de 33,6% comparado con solo 17,4% con el tratamiento simulado. En el meta-análisis de Gross et al (23), se examinó si hubo un

cambio en los efectos clínicos inducidos por la EMT en depresión a través de una revisión sistemática de la literatura entre diciembre del 2005 y noviembre del 2006, concluyéndose que hubo un efecto significativo en la reducción de las escalas de la depresión con el uso del tratamiento activo versus el simulado.

Es importante enfatizar que las aplicaciones específicas de la EMT en trastornos afectivos necesita ser investigada con estudios diseñados específicamente para los potenciales usos enumerados en el cuadro.

La duración del efecto antidepresivo y las estrategias óptimas para la terapia de mantenimiento están siendo estudiadas intensamente (24). Debido a que aún no existe información sobre las posibles interacciones entre la EMT y los fármacos antidepresivos, por el momento no es recomendable la combinación de ambos excepto de manera experimental. Actualmente se están efectuando varios estudios clínicos sobre el posible efecto sinérgico (y los posibles efectos adversos) entre ambas modalidades terapéuticas.

USO DE EMT EN LA ESQUIZOFRENIA

En un meta-análisis de 15 estudios publicados desde 1999 se vió la eficacia de la EMT como una intervención que altera selectivamente los factores neurobiológicos que causan las alucinaciones auditivas (25). Se demostró una mejoría en los síntomas positivos de la esquizofrenia utilizando una estimulación de baja frecuencia (1 Hz) sobre la corteza temporo-parietal izquierda, la cual ejerce un efecto inhibitorio. Asimismo, la estimulación con altas frecuencias (8-20 Hz) sobre la corteza prefrontal izquierda tuvo un efecto activante secundario a la liberación de dopamina por los sistemas mesolímbicos y mesoestriatales (26,27). En el estudio de Fitzgerald et al se demostró una mejoría marcada en el tratamiento de alucinaciones auditivas recurrentes en pacientes esquizofrénicos.

En la actualidad, hay evidencias que sugieren que la EMT puede ser también efectiva en el tratamiento de otros síntomas psicóticos usualmente resistentes al tratamiento como las alucinaciones visuales y somáticas (28). En estudios que se están llevando a cabo actualmente se está tratando de dilucidar cual es la frecuencia, el número de estímulos a aplicarse y la duración ideal de la terapia para lograr una respuesta óptima.

Tabla 1. EMT en depresión: Estudios llevados a cabo desde el año 2000.

ESTUDIO	INDIVIDUOS	DIFERENCIA SIGNIFICATIVA	RESULTADOS
Avery et al (12)	68 pacientes con DRT	SÍ	Eficacia: 30,6% con EMT (Parcial o Total) 6,1% con simulación. ($p < 0,05$)
Bermant et al (13)	20 pacientes con DRT	SÍ	Eficacia: 40% con EMT (Parcial o Total) 0% con simulación. ($p=0,05$)
Cohen et al (14)	10 pacientes con DRT	Estudio no controlado	Eficacia: 40% con EMT
Fitzgerald et al (15)	50 pacientes con DRT	SÍ	EMT: Respuesta: 44% Remisión: 36% Simulación: Respuesta: 2% Remisión: 0% $p < 0,001$ a las dos semanas $p = 0,005$ subsecuentemente
Fitzgerald et al (16)	60 pacientes con DRT	SÍ	Reducción significativa en los puntajes de la escala MADRS entre el grupo con EMT y el grupo con tratamiento simulado. ($p < 0,005$)
Grunhaus et al (17)	40 pacientes con depresión mayor asignados a EMT o Terapia Electro Convulsiva	Estudio no controlado	Pacientes sin psicosis tuvieron una respuesta similar a aquellos con psicosis respondiendo mejor a la terapia electro convulsiva.
Hausmann et al (18)	41 pacientes con depresión mayor	NO	No hubo diferencias en las Escalas de Beck y Hamilton entre los grupos. ($p = 0,10$)
Loo et al (19)	19 pacientes con DRT	NO	Mejoría significativa pero similar en ambos grupos. ($p = 0,18$)
O' Reardon et al (20)	301 pacientes con DRT	SÍ	EMT fue significativamente superior a la simulación a la 4ª semana (MADRS) y a la 6ª semana (Hamilton) ($p < 0,005$)
Turnier-Shea et al (21)	16 pacientes	NO	No hubo diferencias globales entre los grupos. ($p = 0,36$)

DRT: Depresión resistente al tratamiento.
MADRS: Montgomery- Asberg Depression Rating Scale

USO DE EMT EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Aunque la mayor parte de estudios clínicos se han enfocado en el tratamiento de la depresión, cada vez se presta más atención al efecto de la EMT en los trastornos de ansiedad. En general los estudios realizados sugieren que hay una respuesta significativa a la EMT pero en algunos casos la respuesta ha sido menor y poco duradera.

Para el trastorno obsesivo-compulsivo hay evidencia de que la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha con altas frecuencias (10 Hz) y con estimulación simultánea de baja frecuencia (1 Hz) en las áreas motoras suplementarias derecha e izquierda podría reducir los síntomas significativamente. En algunos pacientes la respuesta individual ha sido considerada “dramática”(29).

En el estudio de Cohen (30) se demuestra que la estimulación con 10 Hz de la corteza prefrontal dorsolateral derecha reduce los síntomas básicos del desorden de estrés post-traumático (re-experimentación, evitamiento e hipervigilancia). Este hallazgo justifica estudios clínicos de mayor envergadura para tratar de replicar este efecto.

En el caso del trastorno de pánico, los estudios son limitados y mayormente se trata de reportes de casos individuales. Sin embargo los estudios con neuroimágenes han mostrado que durante un ataque de pánico o un episodio de ansiedad intensa, existe una actividad elevada en el lado derecho de las regiones frontales y del hipocampo-parahipocampo, lo cual sugiere que la EMT podría jugar un papel en la disminución de esta hiperexcitabilidad lateralizada (27).

USOS NO PSIQUIÁTRICOS DE EMT

Como se mencionó anteriormente, la EMT se está investigando extensamente para su uso en trastornos neurológicos. Posiblemente el área de mayor interés y estudio es el tratamiento del dolor. En dos estudios recientes se estableció que la EMT pósterio-anterior fue más efectiva que el placebo en la reducción de la sensación global del dolor (32) y que 15 minutos de EMT pre-frontal izquierda aumenta el umbral de dolor de manera inmediata en adultos sanos (33, 34). Estos autores postulan que los mecanismos de acción del efecto analgésico son:

1) La estimulación de las vías descendentes de los

circuitos intracorticales.

2) La estimulación de las vías cognitivas y emocionales (límbicas) involucradas en la percepción del dolor.

3) El efecto en los aspectos discriminatorio-sensoriales y cognitivo-evaluativos del dolor.

4) La normalización de la actividad GABA.

EFECTOS SECUNDARIOS

No se han observado efectos adversos a nivel cognitivo, motor o de percepción. Por el contrario en algunos estudios se ha observado mejoría en la memoria verbal, aprendizaje y en el tiempo de reacción motora (31,35) que no puede ser explicada exclusivamente por la mejoría en el estado de ánimo. Los efectos secundarios más comunes son cefaleas y/o dolor en el cuero cabelludo (8-10%) y tinnitus (3%) los cuales son manejados exitosamente con el uso de analgésicos y con el uso de tapones en los oídos durante las sesiones, respectivamente. El zumbido de los oídos es causado por el sonido de baja frecuencia generado por cada pulso magnético.

Aunque la EMT puede ser utilizada para causar convulsiones deliberadamente (terapia magnetoconvulsiva) y a pesar de que hay evidencia preliminar proveniente de estudios recientes de la utilidad de la EMT para el tratamiento de la epilepsia o de la ocurrencia de convulsiones en el curso de EMT rutinaria, éstas son consideradas complicaciones serias. Desde la publicación de la guía para el uso libre de riesgo de la EMT en 1996, solamente se han reportado dos casos de actividad convulsiva. Durante el estudio multicéntrico internacional mencionado no se registró ningún episodio convulsivo a pesar de las miles de sesiones que se llevaron a cabo. Previamente a la publicación en 1996 sólo se habían reportado un total de ocho casos de convulsiones. Ningún caso presentó convulsiones posteriores, estatus epiléptico u otras complicaciones. Aunque el riesgo de convulsiones es muy bajo, debe haber personal capacitado para el manejo primario de una convulsión en el lugar donde se efectúa el procedimiento. La EMT está absolutamente contraindicada cuando hay presencia de elementos metálicos en la cabeza o marcapasos cardiacos. Las contraindicaciones relativas incluyen historia de convulsiones, hipertensión endocraneana, uso reciente de drogas y/o alcohol y el uso de cualquier medicamento que disminuya el umbral convulsivo.

El uso en pacientes bipolares debe ser extremadamente cuidadoso ya que existe la posibilidad

de inducción de manía lo cual no ha sido adecuadamente estudiado. Actualmente la Universidad de California está conduciendo un estudio en el uso de la EMT en depresión bipolar y estamos a la espera del análisis de los resultados.

FUTURO DE LA EMT

Hasta el momento la EMT ha estado limitada a estructuras corticales superficiales. Actualmente se está desarrollando un tipo de bobina (“*H-coil*”) que permitirá estimular áreas cerebrales más profundas sin tener que inducir efectos corticales indeseables. Esto permitirá mejorar dramáticamente la selectividad de las áreas estimuladas y la eficacia de esta modalidad terapéutica. El estudio de la excitabilidad cortical –por ejemplo a través de la tomografía de emisión de positrones o mediante el uso simultáneo de la EMT y el electroencefalograma-, tiene el potencial de ayudarnos a entender mejor los mecanismos de la respuesta terapéutica, conduciendo así a la optimización de los protocolos y técnicas para la aplicación de la EMT. La combinación de la EMT con una serie de recientes avances sofisticados que permiten la neuro-navegación ha de mejorar el entendimiento de cómo la EMT afecta el cerebro y tal vez nos permitirá también identificar mejor las estructuras cerebrales específicas que están involucradas en el desarrollo de síntomas y síndromes particulares (36,37). Debido a las características únicas de la EMT, es muy probable que se convierta en una opción terapéutica atractiva. Es no-invasiva, no requiere hospitalización o anestesia y el paciente permanece despierto y completamente alerta a todo a lo largo de cada sesión.

Además, no se requiere un período de recuperación post-sesión y el paciente puede regresar a sus actividades normales de inmediato. No se han reportado efectos secundarios a nivel cognitivo lo cual es una ventaja significativa al compararse con la terapia electro-convulsiva. Finalmente, a diferencia de los antidepresivos, la EMT no causa efectos secundarios sistémicos tal como ganancia de peso y disfunción sexual, las cuales sabemos limitan la tolerancia del paciente. Sin embargo la EMT también tiene algunas desventajas prácticas como modalidad terapéutica ya que la EMT usualmente involucra cinco sesiones por semana y el curso de tratamiento dura de 10 a 30 sesiones, la administración de la EMT es laboriosa y toma tiempo a ambos: el paciente y el clínico. Aún se desconoce si sesiones menos frecuentes -lo cual mejoraría la eficiencia de este tratamiento- podrían ser igualmente efectivas.

Otro problema es la insuficiente información que existe sobre la durabilidad de la respuesta terapéutica a largo plazo. Sin embargo en un estudio reciente con pacientes refractarios y con tres protocolos clínicos separados y que incluyó a 301 pacientes, se demostró una respuesta clínica sostenida con una tasa de recaída entre 5 y 22% después de 24 semanas (dependiendo de la definición de “recaída” que se utilizó). Una serie de casos recientes que incluyó a 10 pacientes con depresión mayor refractaria y a quienes se le administró terapia de mantenimiento con EMT por un lapso entre 6 meses y 6 años, mostró que siete de los 10 pacientes mantuvieron una respuesta de moderada a marcada durante la fase de mantenimiento. Una a dos sesiones de EMT a la semana fueron suficientes para el mantenimiento de la respuesta para la mayoría de los pacientes (38).

Un estudio clínico reciente en pacientes con depresión resistente a tratamiento sugiere que los protocolos para el uso de la EMT aún no han sido optimizados, postulándose que cursos más largos de tratamiento (más de 10 sesiones versus menos de 10 sesiones), de estimulación de mayor intensidad (100-110% del umbral motor versus 80-90%) y con un número mayor de pulsos por sesión (1200-1600 versus 800-1000) serían de mayor beneficio para el paciente. Para resumir y poner estos resultados en perspectiva, la EMT produjo en el peor de los casos una respuesta en seis semanas similar a la inducida por el citalopram luego de 12-14 semanas (según el estudio *STAR-D*) (39).

En resumen, los avances en el área de la neuromodulación continúan a un paso acelerado y probablemente jugarán un papel muy importante en la psiquiatría. Hay quienes postulan que estas tecnologías emergentes tienen el potencial de revolucionar la práctica de nuestra especialidad en las próximas décadas. Como mínimo la neuromodulación ofrece una alternativa viable a las intervenciones terapéuticas farmacológicas y psicosociales.

Agradecimiento: A Graciela S. Alarcón, MD, MPH por su invaluable asistencia editorial en la preparación de este manuscrito

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcolin MA, Padberg F (eds). Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders. *Adv Biol Psychiatr Basel Karger* 2007;23: 1-10.
2. Lakatos P, Karmos G, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder

- CE. Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science* 2008; 320: 110-3.
3. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, Riedner BA, Huber R, Murphy M, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *PNAS* 2007; 104 (20): 8496-8501.
 4. Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 882-90.
 5. Kanno M, Matsumoto M. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus-maze-test. *J Neuro Sci* 2003; 211:73-81.
 6. Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects in vitro and in animal models *Adv Biol Psychiatry* 2007; 23:18-34.
 7. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas K, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) *JAMA* 289; 3095-3105.
 8. Lopez AL, Matters CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. (eds). *The Global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996
 9. O'Reardon JP, Solvason HP, Janicak PG. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multi-site randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208-16.
 10. Brakemeier EL, Lubozewski A, Danker-Hopfe H, Kathnamann N, Bajbouj K. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatric Res.* 2007; 41: 395-403.
 11. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Inter J Neuropsychopharmacol.* 2006; 9:641-54.
 12. Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59(2):187-94.
 13. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 332-7.
 14. Cohen CI, Amassian VE, Akande B, Maccabee PJ. The efficacy and safety of bilateral rTMS in medication-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 613-4.
 15. Fitzgerald PB, Benitez J, De Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006;163(1):88-94.
 16. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, de Castella A, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1002-8.
 17. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsant therapy in the treatment of non-delusional major depressive disorder: An open study. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4):314-24.
 18. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T, et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single center, randomized, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(2): 320-2.
 19. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment or resistant major depression. *Psychol Med* 2003; 33(1): 33-40.
 20. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (11): 1208-16.
 21. Turnier-Shea Y, Bruno R, Pridmore S. Daily and spaced treatment with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry* 2006; 40: 759-63.
 22. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1870-6.
 23. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 165-73.
 24. O'Reardon JP, Blummer KH, Peshek AD, Pradilla AR, Pimienta PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1524-8.
 25. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NA, de Castella A, et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic

- stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(4):358-62.
26. Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhia G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59:354-7.
 27. Zwanzger P, Minov C, Ella R, Schule C, Baghai T, Moller HJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for panic. *Am J Psychiatry* 2002; 159:315-6.
 28. Merabet L, Kobayashi M, Barton J, Pascual-Leone A. Suppression of complex visual hallucinatory experiences by occipital transcranial magnetic stimulation: a case report. *Neurocase* 2003; 39:436-40.
 29. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 8:1-6.
 30. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisarn N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in post-traumatic stress disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004; 161:515-24.
 31. Higgins ES, George MS. *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington: American Psychiatry Press; 2008.
 32. Andre-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: Different effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 2008; 71:833-840.
 33. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Weinstein M, Kozel FA, Nahas Z, et al. Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag* 2007; 12 (4):287-90.
 34. Borckardt JJ, Weinstein M, Reeves ST. Postoperative left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces patient-controlled analgesia use. *Anesthesiology* 2006;105:557-62.
 35. Demitrack M. Examination of cognitive function during acute treatment with TMS. San Francisco: Poster presentado en el congreso de la APA en San Francisco. Poster: NR4-038. Mayo del 2009.
 36. Bohning DE, Denslow S, Bohning PA, Walker JA, George MS. A transcranial magnetic stimulation coil positioning/holding system for MR image-guided transcranial magnetic stimulation interleaved with fMRI. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:2210-9.
 37. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schoenfeldt-Lecur C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies; examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50:58-61.
 38. Janicak PG, Nahas, Z, Lisanby SH. Durability of acute response to transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: Relapse during a continuation pharmacotherapy extension study. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 170-179.
 39. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28-40.