



Capítulo 46/94

Tratado de psiquiatría clínica  
Massachusetts General Hospital  
2017 - 2018

# NEUROTERAPÉUTICA

*Trabajamos para su tranquilidad...*

# Neuroterapéutica

*Joan A. Camprodón, MD, MPH, PhD*

*Navneet Kaur, BS*

*Scott L. Rauch, MD*

*Darin D. Dougherty, MD, MSc*

## Puntos clave

- Las terapias somáticas son un grupo de técnicas basadas en dispositivos que modulan las estructuras del sistema nervioso relevantes para la enfermedad a través de la ablación quirúrgica o la estimulación eléctrica con el objetivo de modificar terapéuticamente los patrones patológicos de la actividad cerebral y la conectividad del circuito.
- Las técnicas quirúrgicas ablativas del sistema límbico, como la cingulotomía anterior, la tractotomía subcaudada, la leucotomía límbica y la capsulotomía anterior, son opciones de tratamiento viables para pacientes con trastorno de depresión mayor (TDM) o trastorno obsesivo-compulsivo resistentes al tratamiento.
- La estimulación cerebral profunda (ECP) consiste en colocar electrodos en regiones objetivo dentro del cerebro. Fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en EE. UU. para el tratamiento del TOC resistente en 2009 y se están realizando estudios clínicos para otros trastornos (en particular, el TDM), con resultados prometedores.
- La estimulación del nervio vago (ENV), aprobada por la FDA para la depresión resistente al tratamiento, consiste en la estimulación intermitente del nervio vago izquierdo que da como resultado la estimulación eléctrica de las regiones del cerebro que intervienen en la regulación del estado de ánimo.
- En la estimulación magnética transcraneal (EMT) repetitiva se aplica un campo magnético en la superficie del cuero cabelludo para estimular eléctricamente la superficie cortical. Fue aprobada para el tratamiento del TDM en 2008 por la FDA, que también en 2013 aprobó el uso de bobinas H profundas.

## Perspectiva general

Las opciones terapéuticas para los pacientes con trastornos afectivos, conductuales o cognitivos comprenden la psicoterapia, la farmacoterapia y las terapias somáticas. Este capítulo se centra en estas últimas.

Las terapias somáticas también se conocen como estimulación cerebral o neuromodulación. Son un grupo de técnicas basadas en dispositivos que se dirigen a estructuras específicas del sistema nervioso mediante la ablación quirúrgica o la modulación eléctrica con el objetivo de modificar terapéuticamente patrones patológicos de la actividad cerebral y la conectividad de circuitos. Estas terapias crecen desde un paradigma de neurociencia de sistemas que enfatiza el papel de los circuitos neurales y sus estrategias de procesamiento en la función cerebral sana, la fisiopatología y la terapéutica.<sup>1</sup>

Las terapias somáticas pueden dividirse en dos grupos generales: técnicas invasivas y no invasivas. Los tratamientos invasivos requieren la implantación quirúrgica de electrodos estimulantes (o la desconexión ablativa quirúrgica de rutas aberrantes) y comprenden la

cirugía ablativa del sistema límbico, la estimulación cerebral profunda (ECP) y la estimulación del nervio vago (ENV). Las técnicas no invasivas permiten modular la actividad cerebral de forma transcraneal sin intervención quirúrgica, y comprenden la estimulación magnética transcraneal (EMT) como su modalidad más paradigmática. La terapia electroconvulsiva (TEC), la más antigua de todas las terapias somáticas, ocupa un espacio entre las dos categorías, ya que no requiere intervención quirúrgica pero sí anestesia general; normalmente, se considera mínimamente invasiva.

Muchos pacientes con enfermedades psiquiátricas pueden tratarse con éxito con farmacoterapia, psicoterapia o ambas. Sin embargo, un número significativo de ellos no responden a estas intervenciones. Los estudios han demostrado que entre el 30 y el 40% de los pacientes con trastorno de depresión mayor (TDM) tratados con farmacoterapia logran la remisión completa, y entre el 10 y el 15% no experimentan mejoría de los síntomas.<sup>2</sup> Además, en el estudio Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) se observó que con cada intento farmacológico fallido disminuye la tasa de remisión.<sup>3</sup> Es evidente que las intervenciones terapéuticas alternativas son necesarias para los pacientes que no responden a estos tratamientos. Sin embargo, mientras que la neuromodulación invasiva debe reservarse para los pacientes más resistentes al tratamiento, las técnicas no invasivas (incluida la TEC) se están considerando en las primeras fases del proceso terapéutico y no exclusivamente para personas con mucha resistencia al tratamiento, dada su eficacia y su perfil de seguridad relativamente benigno (que puede ser significativamente mejor que el de ciertas opciones farmacológicas).

## Cirugía ablativa del sistema límbico

Las dudas sobre la neurocirugía ablativa para las indicaciones psiquiátricas son comprensibles debido al uso indiscriminado de intervenciones toscas, como la lobotomía frontal, a mediados del siglo XX. Estas técnicas se asociaron a eventos adversos graves, como síntomas del lóbulo frontal (p. ej., apatía) o incluso la muerte. En la segunda mitad del siglo XX, los neurocirujanos comenzaron a realizar lesiones mucho más pequeñas en regiones cerebrales específicas y bien orientadas, y la incidencia de eventos adversos disminuyó rápidamente.<sup>4</sup> Las intervenciones que se realizan actualmente son la cingulotomía anterior, la tractotomía subcaudada, la leucotomía límbica (que es una combinación de la cingulotomía anterior y la tractotomía subcaudada) y la capsulotomía anterior ([fig. 46-1](#)). En todas ellas se utilizan técnicas de craneotomía. Sin embargo, puesto que para la capsulotomía anterior solo se necesita una lesión muy pequeña, puede realizarse utilizando un bisturí  $\gamma$  (una técnica en la que se usan rayos  $\gamma$  enfocados para crear lesiones ablativas). Estas intervenciones se han utilizado en pacientes que sufren trastornos del estado de ánimo y de ansiedad intratables, y las tasas de respuesta modestas varían entre el 30 y el 70%.<sup>5-9</sup> Puesto que en los pacientes que se eligen para estas intervenciones han fracasado todos los demás tratamientos disponibles, una respuesta positiva significativa puede salvarles la vida. Aunque pueden producirse efectos secundarios postoperatorios, casi siempre son temporales. Los efectos secundarios incómodos comprenden cefalea, náuseas y edema; los acontecimientos adversos más graves consisten en infección, dificultades urinarias, ganancia de peso, convulsiones, hemorragia o infarto cerebral, y déficits cognitivos. Afortunadamente, estos efectos secundarios son infrecuentes y generalmente transitorios.<sup>6,8,9</sup>

Figura 46-1 Cirugía ablativa del sistema límbico. A. Proyección sagital de las lesiones de la cingulotomía anterior (flecha). B. Proyección axial (a la altura de la línea de puntos de la imagen A) de las lesiones de la cingulotomía anterior (flecha). C. Proyección sagital de las lesiones de la cingulotomía anterior (flecha superior) y la tractotomía subcaudada (flecha inferior). D. Proyección axial (a la altura de la línea de puntos de la imagen C) de las lesiones de la tractotomía subcaudada (flecha).

## Estimulación cerebral profunda

La ECP surgió a partir de la tradición terapéutica de la cirugía ablativa estereotáxica y el desarrollo de las técnicas que dieron lugar a los marcapasos cardíacos.<sup>4</sup> Requiere la colocación quirúrgica de electrodos de estimulación en las estructuras profundas del cerebro específicas de la enfermedad a través de una craneotomía y la cirugía estereotáxica. Los electrodos intracraneales están conectados a un generador de pulsos interno (GPI), que consiste en una batería y un miniprosesor capaz de generar corrientes eléctricas según los parámetros determinados por el médico. El GPI se implanta quirúrgicamente en la región pectoral (aunque también puede colocarse en otros sitios) y se conecta a los electrodos intracraneales a través de un cable que se inserta a través del tejido subcutáneo de la cabeza y el cuello. Los médicos que utilizan la ECP usan dispositivos de control que se comunican de forma inalámbrica con el GPI y pueden controlar y comprobar el sistema. Generalmente, los pacientes tienen una versión más simple de este dispositivo de control que les permite activar o desactivar el sistema y también hacer cambios limitados cuando los médicos lo permiten. Los médicos pueden cambiar el voltaje, la frecuencia y la anchura de los pulsos eléctricos según los criterios de seguridad y eficacia, y también pueden verificar la impedancia del sistema, el estado de la batería y los patrones de uso del paciente. La mayoría de los sistemas de ECP que se comercializan tienen cuatro posiciones de contacto en cada electrodo estimulador, que pueden activarse independientemente para proporcionar cargas eléctricas positivas o negativas. Por ejemplo, el paciente A puede tener el electrodo 1 como un ánodo (positivo) y el electrodo 2 como un cátodo (negativo), mientras que el paciente B puede tener el electrodo 1 como un cátodo (negativo) y el electrodo 4 como un ánodo (positivo), creando un campo eléctrico más amplio (es decir, capaz de reclutar un número mayor de fibras) con la corriente en sentido opuesto. Esta flexibilidad permite a los médicos una gama significativa de combinaciones de electrodos que aumentan la precisión anatómica de la estimulación, que puede individualizarse de acuerdo con la respuesta clínica o los biomarcadores, como la tractografía de difusión por resonancia magnética.<sup>10</sup>

La ECP es una intervención quirúrgica y, por tanto, invasiva. Los acontecimientos adversos yatrógenos pueden clasificarse en dos grupos principales: los relacionados con la técnica quirúrgica y los relacionados con la estimulación de las regiones cerebrales. Los acontecimientos adversos quirúrgicos tienen una incidencia del 1 al 4% y comprenden convulsiones, infección y hemorragia.<sup>11</sup> Los efectos relacionados con la estimulación varían dependiendo de la localización anatómica de los electrodos, y son empeoramiento de la depresión, (hipo)manía, ansiedad aguda<sup>12</sup> y sensaciones gustativas u olfativas.<sup>13</sup> A diferencia de las intervenciones de ablación, no se han registrado déficits cognitivos permanentes tras la ECP. Sin embargo, se han descrito efectos cognitivos reversibles (como disminución de la

concentración), aunque son dependientes de la estimulación y remiten cuando se reajustan los parámetros de la ECP.<sup>14</sup>

La primera indicación aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para la ECP fue el dolor, aunque su aprobación se retiró posteriormente debido a las dudas sobre su eficacia.<sup>4</sup> Actualmente, la principal indicación de esta modalidad de tratamiento es la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, como la distonía y el temblor esencial.<sup>15</sup> El abordaje terapéutico para estos trastornos requiere la modulación quirúrgica de los núcleos clave del circuito motor: el núcleo subtalámico (NST) para la enfermedad de Parkinson, la parte interna del globo pálido para la enfermedad de Parkinson y la distonía, y el núcleo intermedio ventral del tálamo para el temblor esencial.<sup>15</sup> Más de 80.000 pacientes con enfermedad de Parkinson han tenido electrodos implantados para la ECP en estas regiones del cerebro asociadas a la fisiopatología de la enfermedad.<sup>16</sup>

En estudios básicos y clínicos se ha investigado el uso de la ECP para el TOC resistente utilizando diversos objetivos cerebrales, como el brazo anterior de la cápsula interna,<sup>17-19</sup> la cápsula ventral/estriado ventral (CV/EV),<sup>12,20</sup> el núcleo accumbens (NAcc),<sup>21-23</sup> el núcleo subtalámico (NST)<sup>24</sup> y el pedúnculo talámico inferior (PTI).<sup>25</sup> Cabe señalar que los primeros tres objetivos anatómicos son muy similares, si no prácticamente el mismo. En 2009, la FDA aprobó el uso de la ECP dirigida al CV/EV para el TOC resistente al tratamiento (bajo el mecanismo de exención de uso compasivo), aprobando así la primera indicación psiquiátrica y permitiendo que la ECP entrara en la práctica clínica en psiquiatría.<sup>14</sup>

Se han publicado varios estudios clínicos abiertos del uso de la ECP para el tratamiento del TDM estimulando tres regiones principales: CV/EV (la misma que para el TOC),<sup>26,27</sup> la circunvolución del cíngulo subgenual (CCS) o el área de Brodmann 25 (BA25/Cg25)<sup>28-31</sup> y el NAcc.<sup>32,33</sup> Las tasas de respuesta (del 50 al 60%) fueron similares en todas las regiones.<sup>34</sup> Otras regiones del cerebro, como el haz del prosencéfalo medial (HPM),<sup>35,36</sup> la habénula lateral (HbL)<sup>37</sup> y el PTI,<sup>38</sup> también se han utilizado como objetivos de la ECP, pero los datos todavía se limitan a un pequeño número de casos. Aunque estos resultados iniciales son alentadores, proceden principalmente de estudios prospectivos abiertos (o informes de casos y series), y la ECP para el TDM sigue siendo una técnica experimental. Sin embargo, se están realizando estudios controlados con placebo, doble ciego, que buscan la evidencia necesaria de seguridad y eficacia para ampliar las opciones terapéuticas para los pacientes con TDM resistente al tratamiento.<sup>34</sup>

Además del TOC y el TDM, la ECP también se está investigando como un tratamiento para otros trastornos que son el resultado de cambios fisiológicos en el circuito cerebral y dan lugar al procesamiento patológico del afecto, la conducta y la cognición. Algunos ejemplos que se están investigando ahora activamente son la adicción, la obesidad, los trastornos de la conducta alimentaria, el síndrome de Tourette (ST), la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia. Estructuras como el área tegmentaria ventral (ATV) y el NAcc son objetivos para la adicción y la esquizofrenia, y el fórnix del hipocampo es un objetivo para la enfermedad de Alzheimer.<sup>39</sup> A medida que aumenten nuestros conocimientos sobre el mecanismo de acción de la ECP y sus efectos sobre los objetivos clave, y podamos desarrollar nuevas tecnologías que aumenten su especificidad, eficacia y seguridad, es probable que la ECP se convierta en un tratamiento más habitual para los pacientes más resistentes.

## **Estimulación del nervio vago**

La ENV se aprobó para su uso en la epilepsia resistente al tratamiento en 1994 en Europa y en 1997 en EE. UU. Se aprobó para el tratamiento del TDM resistente y el trastorno bipolar en Europa y Canadá desde 2001, y en julio de 2005 fue aprobada por la FDA para el tratamiento del TDM. La implantación del dispositivo de ENV implica la colocación quirúrgica de electrodos alrededor del nervio vago izquierdo a través de una incisión en el cuello (solo se utiliza el nervio vago izquierdo para la ENV porque el vago derecho tiene un porcentaje mucho mayor de ramas parasimpáticas para el corazón) (fig. 46-2). Se realiza una segunda incisión para colocar un GPI subcutáneo en la región subclavicular izquierda, y el cable entre los electrodos en el nervio vago y el GPI se conecta por medio de un túnel subcutáneo entre las dos incisiones. Después de un período de recuperación postoperatorio de 2 semanas, puede activarse el GPI y puede iniciarse la estimulación eléctrica del nervio vago izquierdo.

Figura 46-2 Esquema que muestra las localizaciones del cable del electrodo en el nervio vago izquierdo y del generador de pulsos interno después de la implantación del dispositivo para la estimulación del nervio vago. (Reproducido a partir de Cyberonics, Inc. Physician's manual for the VNS Therapy™ Pulse Model 102 generator and VNS Therapy™ Pulse Duo Model 102R generator, Houston, TX, 2003.)

El interés en estudiar la eficacia de la ENV para el TDM surgió de la experiencia clínica del tratamiento con esta técnica de más de 40.000 pacientes con epilepsia resistente al tratamiento. La depresión es más frecuente en pacientes con epilepsia que en la población general, y se observó que los síntomas del TDM mejoraron en muchos pacientes con epilepsia resistente al tratamiento tratados con ENV.<sup>40,41</sup> El 80% de las fibras del nervio vago izquierdo son aferentes, lo que significa que la carga eléctrica administrada se envía predominantemente al cerebro. El nervio vago izquierdo entra en el cerebro e inerva primero el núcleo del tracto solitario (NTS). Aunque no conocemos del todo el mecanismo de acción de la ENV, sabemos que el NTS se comunica con el núcleo parabraquial (NPB), el cerebelo, el rafe dorsal, la sustancia gris periacueductal (SGPA), el locus cerúleo y las proyecciones ascendentes hasta las regiones límbica, paralímbica y cortical.<sup>42</sup> En los estudios de neuroimagen funcional de los sujetos que recibieron ENV se observó un aumento del flujo sanguíneo cerebral en muchas de estas regiones del cerebro que están implicadas en la fisiopatología del TDM.<sup>43,44</sup> Por ejemplo, el locus cerúleo y los núcleos del rafe dorsal contienen los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas que después se proyectan a lo largo del sistema nervioso central. Por último, el NPB se comunica con otras regiones del cerebro (incluidos el hipotálamo, el tálamo, la amígdala y el núcleo de la estría terminal) que participan en la fisiopatología del TDM.<sup>42</sup>

Los tres estudios principales presentados a la FDA para la aprobación de la ENV para el TDM se llevaron a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad. El primero fue un estudio clínico aleatorizado (ECA) agudo de 8 semanas y controlado en el que se evaluó la terapia con ENV complementaria frente a un tratamiento simulado.<sup>45</sup> Es importante destacar que la ENV se estudió como tratamiento complementario. Por tanto, se recomienda que todos los pacientes que se sometan a la ENV sigan recibiendo farmacoterapia, psicoterapia, o ambos (e incluso TEC, si es necesario). Para los fines de los estudios clínicos, el tratamiento en curso distinto a la ENV se denominó tratamiento habitual. Por tanto, durante el estudio clínico agudo de 8 semanas, todos los pacientes siguieron recibiendo el tratamiento habitual además de la ENV activa o la ENV simulada. Hubo 112 pacientes en el grupo de tratamiento

con ENV activa y 110 pacientes en el grupo de tratamiento con ENV simulada. En este estudio agudo de 8 semanas, la terapia con ENV no mostró una eficacia estadísticamente significativa según el criterio principal de valoración, la Hamilton Depression Rating Scale (escala administrada por el médico). Sin embargo, el grupo de ENV mostró una mejoría mayor estadísticamente significativa según un criterio de valoración secundario, el Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report (una escala de autoevaluación). Después del estudio de 8 semanas, los pacientes de ambos grupos (un total de 205 sujetos) recibieron tratamiento complementario activo abierto con ENV (continuando con el tratamiento habitual) durante 1 año en el segundo estudio clínico.<sup>46</sup> Después de 1 año de seguimiento, se había producido respuesta en el 27,2% de los pacientes que recibieron ENV complementaria, y el 15,8% cumplían los criterios de remisión. Además, las tasas de respuesta y remisión se duplicaron desde los 3 hasta los 12 meses, lo que indica que puede ser necesario el tratamiento a largo plazo. En el tercer estudio clínico se comparó a los pacientes que recibieron terapia de ENV complementaria durante el estudio de seguimiento de 1 año con un grupo equivalente de 124 pacientes con TDM resistente al tratamiento que recibieron solo el tratamiento habitual.<sup>47</sup> Las tasas de respuesta a la ENV más el tratamiento habitual (19,6%) frente a solo el tratamiento habitual (12,1%) no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente importante entre las tasas de remisión con ENV más el tratamiento habitual (13,2%) y con solo el tratamiento habitual (3,2%). Por último, en este estudio se observó que la mitad de los que habían respondido a la ENV más el tratamiento habitual a los 3 meses seguían respondiendo a los 12 meses, mientras que esto solo fue así en un paciente del grupo de solo el tratamiento habitual.

Los parámetros de la estimulación se ajustan con un dispositivo que se comunica con el GPI por vía transcutánea. Los parámetros de la dosis que utilizan los médicos para la terapia de ENV comprenden la intensidad de la carga eléctrica administrada en el nervio vago izquierdo, la frecuencia y la duración de la estimulación, y la anchura del pulso. En los estudios clínicos presentados a la FDA para la aprobación del dispositivo para la depresión resistente al tratamiento (DRT) los ajustes fueron: intensidad media de 0,75 mA (rango, 0-1,5 mA), frecuencia media de la señal de 20 Hz, anchura media del pulso de 500  $\mu$ s, tiempo medio de estímulo de 30 s y tiempo medio de reposo de 5 min.<sup>45</sup> En la práctica, muchos médicos utilizan corrientes con una intensidad superior; cabe señalar que en los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento habitualmente se utilizan corrientes de intensidad superior a 3 mA. Cuando los pacientes no responden a la ENV, muchos médicos aumentan el ciclo de carga. Como se ha mencionado antes, en los estudios clínicos realizados para la aprobación por la FDA se usó un ciclo de carga del 10% (30 s de estímulo, 5 min de reposo). Sin embargo, disminuir el tiempo de reposo a 2 o 3 min, o aumentar el tiempo de estímulo a 60 s (o ambos), puede aumentar el ciclo de carga hasta un 50%. No deben utilizarse ciclos de carga superiores al 50% porque los estudios en animales indican una lesión potencial del nervio vago con ciclos de carga superiores a este valor. Por último, suele ser útil disminuir la anchura del pulso o la frecuencia de estimulación para abordar los posibles efectos secundarios asociados al tratamiento.

Los riesgos potenciales asociados a la ENV comprenden los riesgos estándar asociados a la intervención quirúrgica en sí. Los efectos secundarios más frecuentes asociados al tratamiento activo probablemente se deben a que los electrodos están unidos al nervio vago izquierdo cerca de sus ramas laríngea y faríngea. El efecto secundario más frecuente es la alteración de la voz (se observa en el 54-60% de los pacientes). También pueden producirse tos, dolor de cuello, parestesias y disnea.<sup>46</sup> Generalmente, estos efectos disminuyen o

desaparecen con el tiempo, y estrategias como la disminución de la frecuencia de estimulación o el ancho del pulso también suelen ser útiles para reducirlos. A pesar de estos efectos secundarios, el dispositivo se tolera bien, y solo siete pacientes abandonaron el estudio clínico debido a acontecimientos adversos. Los pacientes pueden apagar el dispositivo en cualquier momento colocando un imán proporcionado por el fabricante sobre el GPI. El GPI permanece apagado (es decir, no se produce estimulación) mientras el imán está en su lugar, y vuelve a sus parámetros de estimulación previamente establecidos cuando se retira el imán.

En resumen, los datos de los estudios clínicos indican que la ENV más el tratamiento habitual es más eficaz que el tratamiento habitual. Además, generalmente los efectos secundarios son tolerables, como lo demuestra el hecho de que solo 7 de 205 pacientes del estudio clínico de 1 año lo abandonaron debido a acontecimientos adversos. Es importante tener en cuenta que el lenguaje de aprobación de la FDA afirma que la ENV es un tratamiento complementario para la DRT y que debe utilizarse en pacientes con DRT grave, crónica y recurrente cuando han fracasado al menos cuatro intentos con antidepresivos adecuados.

## Terapia electroconvulsiva

La TEC se analiza con detalle en otra parte de este libro (v. [capítulo 45](#)). La TEC se ha utilizado para tratar la depresión desde los años treinta, y muchos consideran que es el «modelo de referencia» para el tratamiento antidepresivo. Consiste en aplicar una corriente eléctrica al cerebro a través del cuero cabelludo y el cráneo con el fin de inducir una convulsión generalizada. Aunque no se entiende del todo el mecanismo por el cual las convulsiones generalizadas alivian los síntomas depresivos, la eficacia de la TEC para la depresión se ha demostrado en un gran número de estudios clínicos. En un metaanálisis reciente en el que se incluyeron la mayoría de estos estudios clínicos se observó que la TEC activa era significativamente más eficaz que la TEC simulada y más eficaz que la farmacoterapia.<sup>48</sup> Sin embargo, muchos pacientes sufren recaídas a menos que reciban tratamientos de mantenimiento periódicos. Se producen efectos secundarios frecuentes, como la pérdida de memoria.<sup>49</sup>

## Estimulación magnética transcraneal

La EMT es una modalidad de neuromodulación no invasiva que utiliza campos magnéticos potentes y rápidamente cambiantes aplicados sobre la superficie del cráneo para generar corrientes eléctricas dirigidas en el cerebro, sin dolor y sin necesidad de cirugía, anestesia o inducción de convulsiones. Desde su desarrollo a mediados de los años ochenta, se ha convertido en una herramienta que se utiliza mucho para la investigación en neurociencia y para aplicaciones clínicas (diagnósticas y terapéuticas). En 2008, la FDA aprobó el uso de la EMT repetitiva (EMTr) de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) izquierda para el tratamiento del TDM, y en 2013 también aprobó el uso de bobinas H profundas para el tratamiento de este trastorno.

Una de las principales ventajas de la EMT es su naturaleza no invasiva, que es posible por la aplicación del principio de la inducción electromagnética de Faraday. Brevemente (y excesivamente simplificado), este principio establece que una corriente eléctrica cambiante que fluye a través de una bobina circular generará un campo magnético tangencial al plano

de la bobina. Si este campo magnético entra en contacto con otro material conductor (p. ej., una bobina de captación), se generará una corriente eléctrica secundaria (fig. 46-3). Los sistemas de EMT utilizan un condensador eléctrico para generar una corriente potente y breve que fluye a través de la bobina de la EMT, que es un circuito circular de alambre (normalmente de cobre) conectado al condensador y metido en una caja de plástico protectora. Según el principio de Faraday, cuando la corriente eléctrica fluye a través de la bobina circular se genera un campo magnético que cambia rápidamente. Si la bobina de EMT se coloca en la superficie del cráneo, este campo magnético viaja hacia el espacio intracraneal sin ser alterado por las diferentes estructuras que atraviesa (p. ej., tejido blando, hueso, líquido cefalorraquídeo) hasta llegar a las neuronas eléctricamente conductoras de la corteza. Estas neuronas actúan como una bobina de recogida orgánica y se genera una corriente eléctrica secundaria capaz de desencadenar potenciales de acción y forzar la activación de las células cerebrales. Es importante tener en cuenta que la estimulación de las neuronas es en realidad eléctrica, no magnética, y el término «estimulación magnética» es una denominación errónea. Los pulsos magnéticos solo se utilizan como un vehículo para transferir de manera no invasiva las corrientes eléctricas de la bobina a la corteza. Esto evita la necesidad de acceder quirúrgicamente al espacio intracraneal o la dolorosa aplicación de fuertes corrientes eléctricas en el cráneo.

Figura 46-3 Este esquema ilustra el principio de la inducción electromagnética por el cual una corriente eléctrica primaria genera un campo magnético perpendicular que, al entrar en contacto con un material conductor, produce una corriente eléctrica secundaria en el mismo plano, pero en sentido opuesto a la primera. (Reproducido a partir de Jalinous R. A guide to magnetic stimulation, Whitland, Carmarthenshire, Wales, UK, 1998, Magstim Company Ltd.)

Otra cuestión técnica importante que hay que tener en cuenta es la profundidad de la modulación de la EMT. Aunque el campo magnético prácticamente no se altera por las diversas estructuras que encuentra en su camino hacia la corteza cerebral, la fuerza del campo se debilita a medida que se aleja de su origen en la bobina de EMT. Como resultado, el pulso magnético de 1-2 tesla que se origina en la bobina se vuelve demasiado débil para generar potenciales de acción neuronales a 2-4 cm de distancia de su origen en la superficie del cráneo. Esto establece una limitación práctica para esta técnica, ya que solo las estructuras corticales superficiales pueden estimularse directamente por la EMT. Sin embargo, los efectos de la EMT no son solo locales, sino de todo el circuito; una vez que se genera un potencial de acción en una neurona cortical, la descarga de activación viaja a través de su axón y estimula la neurona postsináptica, dando lugar a una cascada de acontecimientos a través de todo el circuito neural (incluidas las regiones cortical profunda, subcortical y contralateral). Esta cascada de acontecimientos eléctricos es específica del circuito cerebral conectado a la región objetivo, y no generalizada como los efectos de la TEC. Por tanto, aunque es cierto que la EMT solo puede modular directamente los núcleos corticales superficiales, estos núcleos actúan como ventanas que proporcionan acceso de la modulación a toda una red funcional de neuronas corticales y subcorticales.<sup>50</sup>

Los efectos de la EMT no solo son específicos del objetivo de estimulación sino también de los parámetros utilizados. Esto es importante cuando consideramos declaraciones como «la EMT es (o no es) eficaz para un trastorno determinado», que carecen de sentido y no son informativas. Como alternativa, «la EMT aplicada sobre un objetivo anatómico determinado

a una frecuencia y dosis específicas para un trastorno en particular» tendría más significado clínico y neurocientífico. Puesto que los efectos de la EMT son específicos para la región estimulada y los parámetros utilizados, cabría esperar que la estimulación de las áreas corticales prefrontales que procesan la memoria de trabajo o la atención espacial tuviera poco efecto sobre el estado de ánimo, la anhedonia o los síntomas neurovegetativos de la depresión. Del mismo modo, lo más probable es que la inhibición de una región patológicamente hipoactiva empeore un trastorno del paciente, aunque su activación pueda resultar terapéutica. Por último, la aplicación de 2 semanas de estimulación cuando se necesitan 6 semanas o más debe tener un impacto terapéutico mínimo o nulo. Esto pone de relieve la necesidad de tener unos conocimientos básicos de los parámetros de la EMT que los médicos y los científicos pueden manipular: la localización o el objetivo de la estimulación, la focalización y la profundidad, la frecuencia y la dosis de la estimulación (que es una medida compuesta por la intensidad y la duración) (cuadro 46-1). Como se ha mencionado anteriormente, la elección del sitio anatómico de estimulación es crucial, ya que permite el acceso para modular una red funcional específica de interés. Los avances recientes en la EMT guiada por imagen utilizando la neuronavegación han dado lugar al aumento de la especificidad anatómica y la eficacia clínica de la EMT,<sup>51,52</sup> pero, aunque este abordaje es habitual en la investigación de la neurociencia cognitiva, todavía no es frecuente en la práctica clínica. Del mismo modo, la focalización de la estimulación es importante, ya que el impacto clínico y la especificidad no son los mismos si se modula un área cortical de 0,25 o 1 cm<sup>2</sup>. Aunque la intensidad de la estimulación tiene una influencia sobre la focalización de sus efectos (cuanto más potente es el campo magnético, más profundos y menos focales son sus efectos),<sup>53</sup> esta se controla principalmente por la elección de la bobina de EMT. Se fabrican varios tipos de bobinas con diferencias en su estructura interna que permiten distintos grados de focalización y profundidad.<sup>54</sup> Los tipos más frecuentes siguen siendo la bobina circular (menos focal) y la figura en forma de ocho o bobina de mariposa (más focal).<sup>54,55</sup> En los últimos años se ha desarrollado una nueva generación de bobinas de EMT profundas, como la bobina H, y recibieron la aprobación de la FDA para el tratamiento del TDM en 2013.<sup>56</sup> Una vez que se han determinado estos parámetros anatómicos (localización, focalización y profundidad), es importante centrarse en las variables fisiológicas. En particular, la EMT es capaz de inhibir (regulación descendente) o activar (regulación ascendente) poblaciones de neuronas, y estos efectos selectivos están determinados principalmente por la frecuencia de la estimulación. Con parámetros similares a los que conducen a la inhibición a largo plazo (ILP) o a la potenciación a largo plazo (PLP), se sabe que las bajas frecuencias de 1 Hz son inhibitorias,<sup>57</sup> mientras que las frecuencias altas superiores a 5 Hz (normalmente de 10 o 20 Hz) son activadoras.<sup>58</sup> En los últimos años se han desarrollado nuevos protocolos de la EMT con patrones más complejos de estimulación (como la estimulación con ráfaga  $\theta$  [ERT]).<sup>59</sup> Aunque todavía no se ha probado el uso de la ERT en entornos terapéuticos, es probable que tenga un impacto significativo debido a sus efectos sobre la conducta de más larga duración a pesar de un tiempo de estimulación significativamente más corto (un protocolo terapéutico tradicional para el TDM dura 37,5 min, mientras que la ERT puede realizarse en 40 s). Una vez establecidos el objetivo de la estimulación y la dirección de la modulación, la dosis se determina decidiendo la intensidad del campo magnético (intensidad de pulso) y el número total de pulsos (duración). La duración también se refiere al número total de sesiones; generalmente, se realiza una sesión diaria durante semanas. Otras variables más complejas, como la forma de onda de la corriente electromagnética, también son relevantes para definir la dosis.<sup>60</sup> A medida que

comprendemos mejor el mecanismo de acción de la EMT, el espacio de los parámetros disponibles se vuelve más complejo y rico, lo que permite a los médicos y científicos más control y especificidad.<sup>61</sup>

#### Cuadro 46-1 Parámetros de la estimulación magnética transcraneal

##### Anatómicos

1. Localización (puede optimizarse con neuroimagen y neuronavegación).
2. Focalización (depende principalmente de la estructura de la bobina y también de la intensidad).
3. Profundidad (también depende principalmente de la estructura de la bobina y en parte de la intensidad).

##### Fisiológicos

1. Frecuencia (puede potenciar o inhibir una región objetivo).
2. Intensidad de la estimulación (normalmente se expresa como un porcentaje del umbral motor).
3. Número de pulsos por sesión (también determina la duración de la sesión).
4. Número de sesiones (los protocolos de tratamiento requieren múltiples sesiones durante semanas).

El perfil de seguridad de la EMT es notoriamente benigno, dada su naturaleza no invasiva. Sin embargo, es una intervención y es importante prestar atención a la seguridad y los efectos iatrógenos. La única contraindicación considerada absoluta es la presencia de elementos metálicos en el área de estimulación, como implantes cocleares, estimuladores cerebrales o bombas de fármacos.<sup>61</sup> Sin embargo, se ha probado el uso de la EMT en pacientes con ECP y se considera relativamente seguro cuando el sistema está apagado, aunque los datos son todavía muy limitados y en estos casos hay que tener una precaución extrema (además de realizar un análisis preciso de los riesgos frente a los beneficios).<sup>62</sup> El problema principal de la seguridad en la EMT sigue siendo la inducción de convulsiones con series repetitivas, incluso aunque es un fenómeno muy infrecuente; se han registrado aproximadamente 20 convulsiones en las 300.000 sesiones estimadas (clínicas o de investigación) desde su desarrollo a principios de los años ochenta.<sup>61</sup> Desde que la FDA aprobó el sistema NeuroStar TMS Therapy® (Neuronetics Inc.) en 2008, se han registrado siete convulsiones en EE. UU. en 250.000 sesiones de tratamiento en 8.000 pacientes.<sup>63</sup> Esto representa 1 caso por cada 35.000 pacientes, que es similar o menor que el riesgo de sufrir convulsiones con la mayoría de los fármacos antidepresivos. Hay que mencionar que la EMT puede desencadenar una convulsión pero no causar epilepsia; las convulsiones siempre tienen lugar durante la EMTr (no después de ella), y no produce acontecimientos espontáneos después. Sin embargo, se debe hacer un cribado de los antecedentes personales de epilepsia del paciente y los posibles factores que aumentan su riesgo de convulsiones (como lesiones cerebrales o fármacos que disminuyen el umbral para las convulsiones). Otros efectos secundarios menos graves pero más frecuentes son cefalea, molestias locales en el área de estimulación, contracciones faciales, acúfenos, ansiedad y síncope vasovagal.<sup>61</sup>

La EMT se utiliza habitualmente para aplicaciones diagnósticas, sobre todo en neurofisiología clínica.<sup>64</sup> Se han investigado las aplicaciones terapéuticas para diversas

enfermedades neurológicas y psiquiátricas desde el desarrollo de la EMTr. En este capítulo nos centramos en los estudios terapéuticos para el TDM, ya que es la indicación para la que más se utiliza y la única con la aprobación de la FDA en EE. UU. (aunque en otros países también se ha aprobado para otras indicaciones neuropsiquiátricas). La evidencia para el uso de la EMTr de alta frecuencia para la CPFDL izquierda o la EMTr de baja frecuencia para la CPFDL derecha se apoya en varios estudios clínicos en los que participaron más de 2.000 pacientes y que se han resumido en más de 10 metaanálisis y revisiones críticas.<sup>65-78</sup> Aunque las conclusiones de estos análisis confirman la eficacia clínica de la EMT, los diseños de los primeros estudios y los parámetros de estimulación utilizados eran muy heterogéneos y, de forma retrospectiva, muchas veces subterapéuticos (p. ej., solo 2 semanas de estimulación o menos de 1.000 pulsos por sesión). Esto es de esperar en las primeras fases del desarrollo de cualquier tratamiento debido a que los límites de seguridad no están bien definidos, pero fue más destacado en la EMT porque la mayoría de las convulsiones se produjeron en los primeros años, lo que aumentó la cautela de los investigadores en este campo. Como resultado, los metaanálisis que incluían los primeros estudios solían estar cargados de excesiva variabilidad que comprometía la capacidad de extraer conclusiones clínicamente significativas. De hecho, Gross et al. compararon la eficacia en los estudios clínicos publicados en 2007 frente a todos los estudios publicados antes, y demostraron la superioridad terapéutica en los estudios más recientes.<sup>69</sup> Naturalmente, a medida que este campo se desarrolló, el uso de protocolos más eficaces se hizo más consistente y se realizaron estudios más grandes con parámetros más adecuados.

En 2007, O'Reardon et al. publicaron el primer gran ECA multicéntrico,<sup>79</sup> patrocinado por la industria, y sus datos condujeron a la aprobación de la FDA del sistema NeuroStar TMS Therapy® (Neuronetics Inc.). Del mismo modo, posteriormente se han realizado ECA grandes por investigadores académicos y patrocinados por los National Institutes of Health, con resultados similares.<sup>80</sup> En el estudio Neurostar TMS realizado por O'Reardon et al.<sup>79</sup> participaron 325 pacientes con TDM de moderado a grave en los que habían fracasado al menos uno pero no más de cuatro tratamientos antidepresivos en el episodio actual. Los pacientes empezaron con un período de eliminación de 1 semana en el que se suspendieron los fármacos, ya que el estudio tenía como objetivo determinar los efectos de la monoterapia con EMT. Las sesiones tuvieron lugar de lunes a viernes durante 6 semanas, seguidas de un período de disminución gradual de 3 semanas. Los parámetros de estimulación fueron EMTr de 10 Hz sobre la CPFDL izquierda al 120% del umbral motor, utilizando 3.000 pulsos por sesión. La CPFDL izquierda se identificó como el punto 5 cm anterior a la corteza motora primaria (donde se calculó el umbral motor). Utilizando este régimen de la EMT, que era mucho más intensivo que los parámetros probados anteriormente, demostraron que esta intervención es muy segura, no se produjeron convulsiones y solo efectos secundarios con riesgo mínimo, como molestias en el sitio de estimulación o cefalea. Lo más importante, se demostró que la EMT es un antidepresivo eficaz con tasas de respuesta del 23,9-24,5% (frente al 12,3-15,1% para placebo) y tasas de remisión del 14,2-17,4% (frente al 5,5-8,2% para placebo) después de 6 semanas de tratamiento. Es importante señalar que las tasas de remisión se duplicaron desde la semana 4 hasta la semana 6, y los resultados continuaron mejorando durante la fase de disminución gradual, las tasas de respuesta aumentaron del 23,9 al 27,7% y las tasas de remisión del 14,2 al 20,6%, usando el criterio principal de valoración (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]).

Desde el punto de vista de la seguridad, estos datos demostraron lo conservadores que habían sido los protocolos de la EMT en los estudios anteriores, ya que parece que el límite superior

de los riesgos tolerables está lejos incluso de este régimen más intensivo. En términos de eficacia, estos resultados proporcionan pruebas sólidas de los efectos antidepresivos de la EMT dependientes de la dosis, ya que la estimulación durante 4 y 6 semanas y el período de disminución gradual siguió mejorando las tasas de respuesta y de remisión, separando más el grupo activo del grupo placebo.

Aunque los ECA son imprescindibles para demostrar la eficacia de cualquier tratamiento en comparación con placebo de una forma muy controlada, la generalización de estos estudios suele estar limitada por sus estrictos criterios de inclusión y exclusión que no reflejan el prototipo de paciente en la práctica clínica estándar (p. ej., que tiene múltiples enfermedades médicas y psiquiátricas concomitantes, y se somete a tratamientos concomitantes). Por esto son necesarios los estudios naturalistas de la eficacia para complementar los ECA. Carpenter et al.<sup>81</sup> realizaron un estudio abierto, naturalista, multicéntrico, en el que participaron 339 pacientes que, como media, eran más resistentes al tratamiento, con una duración más larga del episodio actual y con más enfermedades concomitantes complejas que los de la cohorte del estudio NeuroStar TMS;<sup>79</sup> es decir, estaban más enfermos y eran más representativos del paciente medio. Ningún paciente se había sometido antes a la EMT, pero se les permitió continuar con sus tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos en curso, además de la EMT. Se les aplicó el mismo protocolo que utilizó O'Reardon, que consistía en 6 semanas de EMT diaria de 10 Hz en la corteza prefrontal izquierda.<sup>79</sup> Después de 6 semanas de tratamiento, la tasa de respuesta según el criterio principal de valoración (Clinical Global Impressions–Severity [CGI-S]) fue del 58%, y la tasa de remisión, del 37,1%. Según los criterios secundarios de valoración, los rangos de las tasas de respuesta y remisión fueron del 41,5-58 y el 26,5-37,1%, respectivamente. La edad y la gravedad del episodio actual fueron factores predictivos negativos de la respuesta, pero, a diferencia de los pacientes del estudio NeuroStar TMS, el número de intentos farmacológicos que habían fracasado previamente no predijo la respuesta terapéutica negativa, ya que los resultados fueron muy similares tanto en los pacientes con resistencia leve como grave. En otros estudios naturalistas se han observado resultados parecidos.<sup>82</sup> Estos estudios presentan datos de la eficacia en entornos menos controlados, pero más realistas, que describen mejor los resultados esperados en los pacientes tratados en clínicas y hospitales con los protocolos estándar actuales.

A medida que la EMT se ha introducido en la práctica clínica con protocolos más homogéneos que han aumentado los efectos y han reducido la variabilidad, los investigadores han explorado las variables que pueden predecir la respuesta antidepresiva de la EMT. Fregni et al. analizaron los datos agrupados de 195 pacientes de seis estudios independientes.<sup>83</sup> Observaron que la edad y el número de intentos farmacológicos que habían fracasado anteriormente eran factores predictivos negativos de la respuesta, es decir, los pacientes más jóvenes y menos resistentes al tratamiento tuvieron mejores resultados. Lisanby et al. analizaron los datos del estudio NeuroStar TMS y también identificaron el número de intentos fallidos anteriormente como un factor predictivo de la mala respuesta, además de la duración del episodio actual y la presencia de ansiedad concomitante.<sup>84</sup> Curiosamente, estas variables clínicas no son específicas de la EMT, sino que parecen predecir la respuesta antidepresiva a modalidades de tratamiento que comprenden intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas. Se espera que a medida que el campo avanza hacia la identificación no solo de variables clínicas o demográficas, sino también de los marcadores biológicos que predicen la respuesta al tratamiento, los biomarcadores vinculados a los objetivos terapéuticos modulados específicamente por las diferentes modalidades de tratamiento

ayudarán a clasificar a los pacientes y a seleccionar de forma individualizada los tratamientos más eficaces.<sup>85</sup>

En resumen, la EMT es una poderosa herramienta de investigación y clínica aprobada por la FDA para aplicaciones diagnósticas en neurofisiología clínica y como tratamiento antidepresivo en EE. UU., aunque las indicaciones terapéuticas son más amplias en otros países. Su naturaleza no invasiva y su perfil de seguridad benigno, además de su eficacia antidepresiva demostrada, han contribuido a su introducción en las clínicas comunitarias y académicas como estándar del cuidado. El desarrollo futuro deberá aumentar nuestros conocimientos sobre la eficacia de diferentes parámetros y presentar nuevos protocolos de estimulación que amplíen las indicaciones a otros trastornos y aumenten el rendimiento de este tratamiento consolidado.

## Conclusión

En este capítulo se proporciona una perspectiva general de las intervenciones neuroterapéuticas para los trastornos psiquiátricos que están actualmente disponibles o se están investigando en estudios clínicos. Algunos de estos tratamientos se utilizan desde hace muchos años (p. ej., la TEC y la cirugía ablativa del sistema límbico) y otros (como la ENV, la ECP o la EMT) han sido aprobados recientemente por la FDA para indicaciones psiquiátricas. La neurociencia de sistemas y la investigación aplicada neuropsiquiátrica están en vías de ampliar aún más nuestro arsenal terapéutico con nuevas indicaciones y protocolos para estos tratamientos y nuevas tecnologías. Estas innovaciones van a cambiar nuestra práctica, maximizando la seguridad y la eficacia, y permitiéndonos individualizar las decisiones terapéuticas en un futuro próximo.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

## Bibliografía

1. Haber SN, Rauch SL. Neurocircuitry: a window into the networks underlying neuropsychiatric disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):1–3.
2. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):179–200.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905–1917.
4. Schwab JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurother*. 2008;5(1):3–13.
5. Dalgleish T, Yiend J, Bramham J, et al. Neuropsychological processing associated with recovery from depression after stereotactic subcaudate tetractomy. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1913–1916.

6. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:269–275.
7. Cosgrove GR, Rauch SL. Stereotactic cingulotomy. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14:225–235.
8. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin North Am*. 2003;14:199–212.
9. Montoya A, Weiss AP, Price BH, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leucotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery*. 2002;50:1043–1049.
10. Lujan JL, Chaturvedi A, Choi KS, et al. Tractography-activation models applied to subcallosal cingulate deep brain stimulation. *Brain Stimul*. 2013;6(5):737–739.
11. Hardesty DE, Sackeim HA. Deep brain stimulation in movement and psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2007;61(7):831–835.
12. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone Jr DA, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):64–79.
13. Okun MS, Mann G, Foote KD, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):310–314.
14. Corse D, Chou T, Arulpragasam AR, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Ann*. 2013;43(8):351–357.
15. Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):26–36.
16. Pouratian N, Thakkar S, Kim W, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: efficacy and safety. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2012;2:1–16.
17. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999;354(9189):1526.
18. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1263–1272: discussion 1272-1274.

19. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):510–516.
20. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2384–2393.
21. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*. 2003;26(4):293–299.
22. Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(2):137–143.
23. Denys D, Mantione M, Figeo M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1061–1068.
24. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2121–2134.
25. Jimenez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfan G, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2009;65(6 Suppl.):203–209: discussion 209.
26. Malone Jr DA, Dougherty DD, Rezai AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(4):267–275.
27. Malone Jr DA. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(Suppl. 3):77–80.
28. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651–660.
29. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):461–467.
30. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):502–510.
31. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(2):150–158.

32. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(2):368–377.
33. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):110–116.
34. Kaur N, Chou T, Corse AK, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Psychiatr Ann*. 2013;43(8):358–365.
35. Hernandez G, Hamdani S, Rajabi H, et al. Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. *Behav Neurosci*. 2006;120(4):888–904.
36. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, et al. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013; Apr 3(doi 10.
37. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):e9–e11.
38. Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2005;57(3):585–593: discussion 585-593.
39. Arulpragasam AR, Chou T, Kaur N, et al. Future directions of deep brain stimulation: current disorders, new technologies. *Psychiatr Ann*. 2013;43(8):366–373.
40. Elger G, Hoppe C, Falkai P, et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000;42:203–210.
41. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, et al. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav*. 2000;1:93–99.
42. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1345–1355.
43. Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *J Psychiatr Res*. 2002;36:219–227.
44. Kosel M, Brockmann H, Frick C, et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res: Neuroimaging*. 2011;2(191):153–159.

45. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*. 2005;58:347–354.
46. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry*. 2005;58:355–363.
47. George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2005;58:364–373.
48. The UK ECT Review Group Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:799–808.
49. Rasmussen KG, Sampson SM, Rummans TA. Electroconvulsive therapy and newer modalities for the treatment of medication-refractory mental illness. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:552–556.
50. Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001;21(15):RC157.
51. Sack AT, Cohen Kadosh R, Schuhmann T, et al. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosci*. 2009;21(2):207–221.
52. Schonfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas-Morales L, et al. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin*. 2010;40(1):37–43.
53. Trillenber P, Bremer S, Oung S, et al. Variation of stimulation intensity in transcranial magnetic stimulation with depth. *J Neurosci Methods*. 2012;211(2):185–190.
54. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6(1):1–13.
55. Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys*. 1988;64:5862–5864.
56. Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):30–39.
57. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398–1403.

58. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117(Pt 4):847–858.
59. Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, et al. Consensus: New methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul*. 2009;2(1):2–13.
60. Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC, et al. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimul*. 2012;5(4):435–453.
61. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008–2039.
62. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Transcranial magnetic stimulation in the presence of deep brain stimulation implants: Induced electrode currents. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Sci*. 2010; 6821–6824.
63. George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):13–18.
64. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858–882.
65. Aarre TF, Johansen JB, Kjonniksen I, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of the evidence. *Nord J Psychiatry*. 2003;57:227–232.
66. Allan CL, Herrmann LL, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation in the management of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;64:163–169.
67. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5:73–103.
68. Couturier J. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(2):83–90.
69. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, et al. 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;116:165–173.
70. Herrmann L, Ebmeier K. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1870–1876.

71. Holtzheimer PE, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35:149–169.
72. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation to treat depression. *J Psychiatr Practc.* 2002;8:270–275.
73. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry.* 2008;53(9):621–631.
74. Loo C, Mitchell P. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord.* 2005;88:255–267.
75. Martin JLR, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2): CD003493.
76. McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med.* 2001;31:1141–1146.
77. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39:65–75.
78. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):873–884.
79. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, 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):1208–1216.
80. George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(5):507–516.
81. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety.* 2012;29(7):587–596.
82. Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, et al. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(4):e567–e573.

83. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(6):641–654.

84. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(2):522–534.

85. Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GS, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: A systematic review. *J ECT*. 2014;30(1):47–61.

|

(Stern, 20171024, pp. 517-524.e2)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.