

Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en el Trastorno Obsesivo Compulsivo: Revisión sistemática

A systematic review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation in Obsessive Compulsive Disorder

Carmen Arroyo Delgado

Máster en Neuropsicología Clínica

Aten-D

Correspondencia: mamen211@hotmail.com

Resumen: Los últimos avances en neurociencia han permitido conocer mejor la neurobiología del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y, de esta forma, plantear nuevos tratamientos, como la estimulación magnética transcraneal (EMT), que, al inducir cambios funcionales en la actividad cerebral a nivel cortical, se propone como una alternativa válida para el tratamiento de pacientes con TOC refractario a otros tratamientos previos, evitando de esta forma la neurocirugía. Este artículo revisa la eficacia de la EMT en ensayos clínicos para el TOC, mostrando como posibles dianas terapéuticas el área motora suplementaria (AMS), la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDl) y la orbitofrontal (COF). No obstante, se pone de manifiesto también que se necesita nuevos estudios con mayor tamaño muestral y poder de generalización para poder llegar a una conclusión certera.

Palabras clave: TOC, Estimulación Magnética Transcraneal, EMT, Tratamiento, Neuroestimulación.

Abstract: Recent advances in neuroscience have allowed understanding better the neurobiology of obsessive compulsive disorder (OCD) and thus raise new treatments such as transcranial magnetic stimulation (TMS) which, by inducing functional changes in brain activity at the cortical level, it is proposed as a valid technique to treat refractory to previous treatments patients, avoiding neurosurgery. This article reviews the effectiveness of TMS in clinical trials for OCD, showing as potential therapeutic targets supplementary motor area (SMA), the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and orbital frontal cortex (COF). However, it also shows that it is needed greater number of studies with a larger sample size as well as a greater power of generalization to reach a certain conclusion.

Keywords: OCD, Transcranial Magnetic Stimulation, TMS, Treatment, Neurostimulation.

1. Introducción

El Trastorno Obsesivo-Compulsivo (en adelante TOC) es un trastorno mental caracterizado por la presencia de obsesiones y compulsiones que aparecen de forma repetitiva, produciendo un malestar significativo que puede llegar a ser extremadamente incapacitante. Actualmente, debido a las similitudes clínicas y la presunción subyacente de una disfunción en los circuitos frontoestriatales, el TOC, junto con

el trastorno dismórfico corporal, la tricotilmanía y las autoexcoriaciones, entre otros, forman parte de los trastornos del espectro obsesivo, no perteneciendo ya así al grupo de los Trastornos de Ansiedad [1].

Las obsesiones se definen como ideas, pensamientos, imágenes o impulsos recurrentes y persistentes intrusivos, que el paciente reconoce como absurdos, y a pesar de que sabe que son producto de su mente, le generan una intensa ansiedad, al ser indeseadas o inaceptables. Por ello, lucha por ignorarlas o suprimirlas. Los temas obsesivos más frecuentemente registrados en pacientes con TOC son las preocupaciones hipocondríacas y de contaminación, las dudas sobre si se han realizado las cosas correctamente, la necesidad de orden y simetría, el miedo a dañar a otros y los relacionados con la moralidad (por ejemplo: religiosidad, sexualidad, etc.) [1].

Las compulsiones son actos motores o mentales que el paciente lleva a cabo de forma voluntaria al sentir la necesidad de defenderse frente a la idea obsesiva. Se trata de actos que, igualmente, el paciente reconoce como absurdos, por lo que intenta resistirse a llevarlos a cabo, a costa de un aumento de la tensión interna, la cual solo disminuye cuando el sujeto finalmente completa la compulsión. Se conoce como ritual a aquella compulsión muy elaborada. Pueden parecer lógicos o tener un carácter mágico, con el objetivo de anular el peligro de la idea con actos complejos y estereotipados. En casos graves y avanzados, toda la vida del sujeto llega a ritualizarse, lentificándose de forma espectacular, siendo dudosa la existencia de conciencia de enfermedad [2].

Su inicio suele ser insidioso en la adolescencia o juventud, siendo más precoz en varones que en mujeres. Su tasa de prevalencia se encuentra alrededor de 1-4 % de la población, sin diferencias entre sexos [1]. Se plantea que quizá sea más frecuente en personas de alta clase social o de cociente intelectual elevado, siendo este hecho tal vez debido a que este tipo de pacientes sean los que presenten mayor conciencia del problema y, por tanto, consulten al especialista. Suele presentarse de forma aislada, aunque puede haber trastornos de personalidad previos, sobre todo de tipo obsesivo-compulsivo, así como puede asociarse a otros trastornos mentales, fundamentalmente la depresión mayor y la fobia social. Este hecho aumenta el grado de malestar y complica gravemente su evaluación y tratamiento [3].

En cuanto a la etiología del TOC, cabe destacar que, desde el punto de vista psicológico, hasta en un 60% de los casos se identifica en el inicio del trastorno un factor estresante (p. ej: fallecimiento de personas cercanas, problemas de pareja, etc.), que en buena parte de los mismos, descompensa a un sujeto estable con personalidad obsesiva previa. Diversas teorías psicológicas hablan de una alteración del procesamiento de la información, con respuestas desproporcionadas a estímulos menores, así como una tendencia al pensamiento mágico. Para explicar esto último, el psiquiatra francés Pierre Janet acuñó el término *psicoastenia*, haciendo referencia a la pérdida de la sensación de seguridad en la realidad, con necesidad de verificación constante de todos los actos [4]. Por otro lado, existen hallazgos genéticos (componente familiar), neuroanatómicos y neuroquímicos que apoyan claramente la existencia de un substrato biológico, destacando, gracias a las pruebas de neuroimagen, la presencia de tasas metabólicas elevadas de glucosa en la corteza orbitofrontal, núcleos caudados y tálamos, además de una disfunción del lóbulo frontal y alteraciones bioquímicas serotoninérgicas [5,6]. Además, diferentes estudios han señalado la existencia de alteraciones neuropsicológicas, demostrando que, en cuanto a funciones ejecutivas se refiere, los pacientes con TOC presentan dificultad para cambiar el foco de atención hacia los estímulos, junto con problemas en la inhibición de respuestas y en la capacidad para generar estrategias de planificación. Referente a la memoria, aunque no existen evidencias que prueben problemas en la memoria verbal, sí que se ha demostrado que estos pacientes presentan déficits en cuanto a memoria no verbal se refiere, lo que podría

estar relacionado con la pobreza en el uso eficaz de estrategias, la excesiva necesidad de comprobación y la aparición del fenómeno de la duda [6].

El curso del TOC suele ser crónico y progresivo, con fluctuaciones y fases de empeoramiento que dependen de situaciones estresantes. En la mayoría de los casos el sujeto presenta formas leves y nunca llega a acudir a consulta. Los casos graves son menos frecuentes pero producen una discapacidad extrema al interferir ampliamente con la rutina diaria del individuo [2].

En cuanto a la eficacia de los tratamientos, diferentes estudios sostienen que la remisión espontánea es poco frecuente, siendo el tratamiento de elección una combinación de fármacos y psicoterapia [2]. En relación a los fármacos, se utilizan antidepresivos con acción serotoninérgica para mejorar las ideas obsesivas, siendo los ISRS los utilizados como primera opción por ser los mejor tolerados, y la clorimipramina en caso de mala respuesta a éstos, más potente pero con más efectos secundarios. La psicoterapia emplea técnicas conductuales como la exposición con prevención de respuesta, la cual favorece cambios en la actividad metabólica y disminuye los síntomas [7].

Utilizados de forma conjunta, la eficacia es elevada (en torno al 70%). Sin embargo, entre un 30-60% de los sujetos, según Mallet et al., presentan efectos secundarios derivados del uso de la farmacoterapia, que en ocasiones resultan intolerables, ya que son necesarias dosis elevadas, la respuesta tarda muchas semanas en aparecer y es necesario mantener el tratamiento de forma prolongada; y en los casos más severos, estos tratamientos solo proporcionan una respuesta parcial e insuficiente. Para estos casos, refractarios a todos los tratamientos, se reservan otras técnicas altamente invasivas como la estimulación cerebral profunda o la psicocirugía (cingulotomía), dado el alto riesgo de eventos adversos que conllevan (hemorragias, infecciones, etc.) [8]. Para este tipo de casos en los que al paciente se le plantea la cuestión de decidir entre permanecer bajo el yugo de la enfermedad o someterse a un tratamiento invasivo con importante riesgo asociado surge una nueva terapia, prometedora, segura y no invasiva: la estimulación magnética transcraneal (EMT en adelante). Se trata de una técnica neurofisiológica que consiste en la inducción, a través de una bobina, de una corriente eléctrica en el cerebro, creando un potente campo magnético. La técnica se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en el siglo XIX. No obstante, fueron Anthony Barker y sus colaboradores quienes, en 1984, consiguieron desarrollar un estimulador apto para despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales.

Desde entonces, las aplicaciones de la EMT se han visto incrementadas en el ámbito clínico y de la investigación, pudiendo utilizarse como complemento de otros métodos neurocientíficos en el estudio de vías motoras centrales, en estudios de la excitabilidad cortical o en el mapeo de funciones cerebrales corticales, donde ocupa una posición privilegiada gracias a la combinación de su capacidad de resolución espacial y temporal, así como por el hecho de ser capaz de activar o interferir con otras funciones cerebrales, lo que permite relacionar causalmente actividad cerebral y comportamiento, y no simplemente meras correlaciones como en el caso de otras técnicas neurofisiológicas o de neuroimagen [9]. Además de estos usos, también se ha comprobado, pese a su novedad, la utilidad de esta técnica para normalizar las alteraciones cerebrales presentes en otras patologías, como por ejemplo, la depresión o epilepsia, donde aplicada de forma repetitiva (EMTr), es capaz de modular la actividad cerebral en la región cortical afectada (más allá de la duración de la estimulación misma) e inducir cambios deseables en dicha actividad [9].

2. Objetivo

Dada la utilidad de la EMT para modular y restablecer las funciones cerebrales normales, y puesto que en el TOC la alteración de éstas son incuestionables, planteamos la siguiente hipótesis: ¿Es la EMT una técnica eficaz en el tratamiento del TOC?; y en el caso de serlo, ¿cuál sería el perfil óptimo de paciente para recibir este tipo de tratamiento?. Realizamos una revisión sistemática de la literatura científica más reciente para tratar de dar respuesta a estas cuestiones, de importancia capital en el caso de los pacientes de mayor severidad, para los cuales el tratamiento se antoja complicado en la actualidad.

3. Método

Para la realización de este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Pubmed central (PMC) y Dialnet, utilizando como términos clave: '*OCD**' (1174); '*transcranial magnetic stimulation in OCD**' (36); '*treatment in OCD**' (685), '*neurostimulation in OCD**' (13); '*rtms in OCD**' (57). La búsqueda ofreció 1965 salidas.

El número de artículos conseguidos mediante esta búsqueda, pudo ampliarse gracias a la utilización de artículos nombrados en la referencia bibliográfica de los estudios encontrados primeramente, hallando así más artículos relacionados directamente con la temática de interés. A continuación, se llevó a cabo una recopilación de artículos cuya finalidad sería dar respuesta a las principales preguntas sobre el TOC y la EMT, así, contestarían a ¿qué es y en qué consisten?. Para saber si el artículo nos sería de utilidad para esta tarea de forma rápida, se fijaba la atención exclusivamente en el resumen de los mismos. Así, si la información dada en este apartado proporcionaba información acerca de los principales síntomas, prevalencia y consecuencias del TOC o explicaban el mecanismo de acción, utilidad y características básicas de la EMT, se incluía dentro de este estudio.

Una vez recabada dicha información, se procedió a la búsqueda de artículos que trataran específicamente sobre el uso de la EMT en el tratamiento del TOC, para, más tarde, poder esclarecer si existe una correlación causal entre su aplicación y la posible mejoría del trastorno (ver Figura 1).

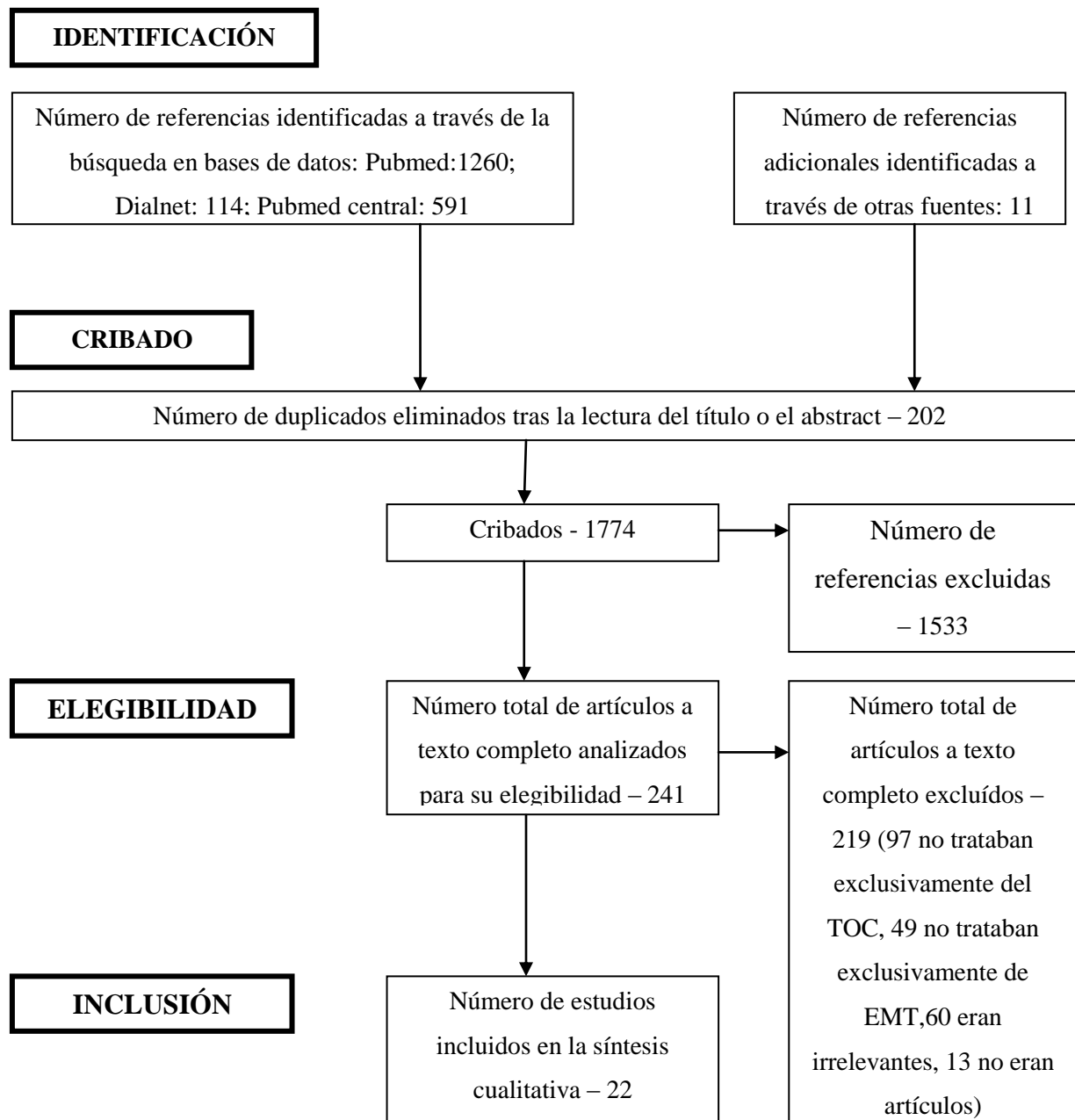
Los artículos fueron incluidos en el estudio si satisfacían una serie de requisitos como: haber usado la EMT como estrategia en el tratamiento del TOC, poder acceder a los artículos completos, haber sido publicados después del año 2006 y tratarse de artículos cuyo estudio se basara en pruebas pre y post- intervención. Teniendo en cuenta que este es un campo emergente, se incluyó cualquier diseño de estudio de control aleatorizado o (ECA), ensayos clínicos controlados (ECC) o diseños individuales de grupo (ensayos abiertos).

Por el contrario, los estudios fueron excluidos si: No reportaban antes y después de la EMT las puntuaciones en la Escala de obsesión-compulsión de Yale-Brown (Y-BOCS), la muestra de estudio era animal o la fecha de publicación era anterior a hace 10 años, es decir, anterior al año 2006.

Debido a la novedad de la temática, la tarea de búsqueda se hizo complicada ya que la mayoría de artículos encontrados no se ajustaban a las características de este estudio. Por ello, se recopiló un total de veintidós artículos de los cuales, cinco de ellos fueron utilizados para el desarrollo de la definición de las características más importantes dadas en la introducción de este estudio acerca del TOC, junto con dos manuales referentes también a esta temática; dos fueron elegidos para brindar la información necesaria,

dada también en la introducción, acerca del mecanismo de acción de la EMT, sus antecedentes y aplicaciones. De los restantes hallazgos, se utilizaron quince artículos para la resolución de la hipótesis planteada en este estudio. Los restantes artículos encontrados fueron excluidos debido a los factores citados anteriormente.

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de identificación de los estudios relevantes para esta revisión sistemática.



4. Resultados

Como mencionamos con anterioridad, las técnicas de neuroimagen han permitido conocer mejor la neurobiología de este trastorno, constituyendo una herramienta de gran valor en el conocimiento tanto de la etiología como del pronóstico y la terapéutica de los trastornos mentales. Entre ellas, las técnicas de neuroimagen funcional, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la Tomografía Simple por Emisión de Fotón Único (SPECT) y, sobre todo, la Resonancia Magnética Funcional (RMf), permitiendo mostrar la función cerebral in vivo. Este tipo de técnicas permitieron corroborar las investigaciones previas en cuanto a la implicación de los circuitos corticoestriadotalámicos y límbicos en la patogenia del TOC [10].

A finales del siglo pasado se realizaron diversos estudios neuroanatómicos y neuropsicológicos en pacientes con TOC que comenzaron a sentar las bases neurobiológicas de este trastorno. De esta forma, desde el punto de vista estructural, los pacientes con TOC presentan anomalías volumétricas en algunas estructuras cerebrales, fundamentalmente el núcleo estriado. Por otro lado, funcionalmente se observa una hiperactividad del circuito corticoestriadotalámico, que incluiría el córtex orbitofrontal y el núcleo caudado [5]. Además, trabajos que han empleado PET o SPECT para estudiar el metabolismo basal o el flujo sanguíneo cerebral por regiones cerebrales han revelado que los pacientes obsesivos presentaban un metabolismo aumentado en el córtex orbitofrontal, el estriado y el tálamo en comparación con los controles. Es por esto que las principales dianas terapéuticas en la actualidad para la aplicación de la EMT, tal y como veremos posteriormente en los diferentes estudios incluidos en esta revisión sistemática, incluyen el córtex orbitofrontal (áreas 10, 11 y 47 de Brodmann) y el córtex prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann) [5].

Teniendo en cuenta lo anterior, se plantea la siguiente teoría: desde la corteza orbitofrontal y el cíngulo salen una serie de proyecciones anatómicas que llegan al núcleo caudado, el cual envía fibras inhibitorias al globo pálido, que se supone una vía de salida de la información procesada en los ganglios basales. Esta información, fundamentalmente inhibitoria, llega desde el globo pálido hasta el tálamo, y a su vez se proyecta de vuelta a la corteza, cerrando así el circuito. De esta forma, un fallo en las estructuras basales podría originar una desinhibición general, que acabaría produciendo un sistema reverberante e hiperactivo [5].

Dado que las obsesiones más frecuentes en este trastorno se relacionan con conductas de higiene, sexualidad o peligro, algunos autores las han considerado como patrones instintivos que se instauran en el cerebro por el gran valor adaptativo que poseen. De esta forma, en condiciones normales, un determinado patrón solo se desencadenaría ante un estímulo específico (p.ej. lavarse las manos cuando estén sucias), y una vez cumplido su objetivo, deberían aparecer señales sensoriales apropiadas (comprobar que las manos están limpias) para inhibir esta conducta. Así, la corteza cerebral controlaría mediante la estimulación sensorial adecuada que envía al estriado el inicio, mantenimiento e inhibición de un determinado patrón de comportamiento [11]. Errores en este sistema provocarían que estos patrones se desencadenaran ante cualquier tipo de estímulo que el sujeto perciba como peligroso, aunque no lo fuera, y además sería más costoso interrumpirlos una vez ya se han desencadenado. De esta manera, el individuo se convertiría en un escéptico que no concede crédito a sus datos o registros sensoriales ni confía en poder refutar la obsesión a través de la lógica [11].

En la tabla 1 se detallan los estudios de la EMT aplicada en pacientes con TOC.

Tabla 1. *Características básicas de los estudios incluidos*

Estudio	Diseño	N	Área cerebral	Parámetros	Resultados
Sachdev	Doble ciego controlado con placebo	20 (10/10)	Corteza prefrontal dorsolateral	10 Hz 10 sesiones (+10 posteriormente)	No hay diferencias significativas entre el grupo control y placebo al final de las 10 sesiones
Grassi G.	Caso único	1	Corteza prefrontal dorsolateral izquierda	10Hz 16 sesiones	Mejoría tras 24 meses de seguimiento. Reduciendo puntuaciones en Y-BOCS y aumentando en la escala de valoración de funcionalidad
Haghighi M.	Cruzado aleatorizado y controlado con placebo, simple ciego	20	Corteza prefrontal dorsolateral	20Hz 20 sesiones	Valores obtenidos en la escala Y-BOCS disminuyeron en grupo control pero no en placebo
Pedapati E.	Clínico aleatorizado controlado con grupo placebo y doble ciego	25	Corteza prefrontal dorsolateral derecha	1 Hz 2 sesiones	Resultados no significativos
Dunlop K.	Ensayo controlado no aleatorizado	60 (20/40)	Corteza prefrontal dorsomedial y el cuerpo estriado ventral	10Hz 20-30 sesiones	Reducción en los valores de Y-BOCS en el grupo experimental aunque con aparición de respuesta bimodal
Modirrousta M.	Ensayo abierto	10	Corteza prefrontal medial	1 Hz 10 sesiones	Disminución significativa en las puntuaciones de Y-BOCS, no mostrando diferencias significativas entre la puntuación obtenida después de 10 sesiones con la puntuación obtenida tras el mes de seguimiento.
Mansur CG.	Estudio con placebo	30 (15/15)	Corteza prefrontal	10 Hz 30 sesiones	Diferencias no significativas entre el grupo experimental y el

	controlado con doble ciego		dorsolateral derecha		placebo
Kang JI.	Doble ciego aleatorizado	20 (10/10)	Corteza prefrontal dorsolateral derecha	1 Hz 10 sesiones	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.
Marcelo	Ensayo clínico controlado con placebo no aleatorizado	284	Corteza orbitofrontal y área motora suplementaria	10 Hz 14 sesiones	Reducción de síntomas relacionados con la ansiedad y depresión en pacientes de grupo control
Montovani	Estudio aleatorizado con placebo controlado con doble ciego	18 (9/9)	Área motora suplementaria bilateral	1 Hz 10 sesiones	Reducción del 67% en la escala de Y-BOCS en el grupo activo y de 22% en el grupo placebo

El primer ensayo clínico en el que se estudió la posible eficacia de la EMT en el tratamiento del TOC, fue publicado en el año 1997 y llevado a cabo por Greenberg et al. En él, se seleccionaron, como método de trabajo, a doce pacientes con TOC y se les aplicó una sola sesión de EMTr (20 Hz durante dos segundos por minuto/20 minutos) a nivel del córtex prefrontal dorsolateral derecho, prefrontal dorsolateral izquierdo y occipital medio, en días diferentes y de forma aleatorizada (ensayo clínico cruzado aleatorizado); durante las ocho horas posteriores a cada sesión, se evaluó la sintomatología y el estado de ánimo, determinando que los impulsos compulsivos disminuyeron y el estado de ánimo mejoró cuando se aplicó la EMTr a nivel del córtex prefrontal dorsolateral derecho, no ocurriendo lo mismo cuando ésta se utilizaba a nivel dorsolateral izquierdo u occipital [12]. De esta forma, se generó una hipótesis de trabajo que aún hoy sigue vigente, siendo múltiples los ensayos que posteriormente han intentado corroborar estos hallazgos.

Entre ellos, y siguiendo con aquellos autores que plantean estudios en los que se aplique la EMT en las mismas áreas cerebrales que las que acabamos de mencionar, encontramos el estudio de Sachdev et al. [13] El objetivo, demostrar la eficacia y la tolerabilidad de la estimulación magnética transcraneal como tratamiento del TOC. Se llevó a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo, dividiendo a veinte pacientes en dos grupos: un grupo (n=10) recibió EMT y el otro (n=10) un procedimiento placebo. La EMTr consistió en la aplicación de 10 sesiones (una sesión al día durante diez días) de estimulación en el córtex prefrontal dorsolateral. Acabado este periodo, se realizó una valoración de los resultados y, posteriormente, se les administró otras 10 sesiones más. Los resultados no mostraron diferencias en la escala de Yale Brown entre los dos grupos de trabajo tras las 10 primeras sesiones, sin embargo, tras las 20 sesiones, el grupo experimental redujo significativamente las puntuaciones obtenidas de base en las escalas de valoración, algo que no ocurrió con el grupo placebo. Este grupo plantea, por lo tanto, que serían necesarias más de 10 sesiones de aplicadas sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha para observar una mejoría en la sintomatología de los pacientes.

En otros casos, se ha optado por aplicar la sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, tal y como describe Grassi G. et al. [14], asociando terapia cognitivo-conductual. En esta ocasión, se trata de un estudio sobre una paciente con TOC refractario a fármacos y psicoterapia. Antes de instaurar el tratamiento, la paciente presentaba puntuaciones de 36 en la escala de obsesión-compulsión de Yale-Brown (Y-BOCS), 10 en la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) y una puntuación media de 40 en la escala de Evaluación Global del Funcionamiento (GAF), traduciendo estos hallazgos una sintomatología obsesivo-compulsiva severa, leves síntomas depresivos y un nivel muy bajo de funcionalidad. Se llevaron a cabo 16 sesiones de terapia cognitivo-conductual seguidas de EMTr de 100 pulsos a 10 Hz, mostrando una mejoría clínica que se mantuvo en los siguientes 24 meses de seguimiento (objetivable por las diferentes escalas: 19 en la escala de Yale-Brown, 70 en la escala de valoración de la funcionalidad; sin cambios significativos en la escala de valoración de la sintomatología depresiva). Este último es el único artículo reciente en el que se determina la eficacia de la EMT aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, no siendo de gran utilidad al haber sido realizado sobre un solo sujeto, siendo insuficiente para permitir extrapolar a la población general cualquier conclusión.

Siguiendo esta línea de trabajo, evaluando la aplicación de esta terapia sobre la corteza prefrontal dorsolateral, encontramos el trabajo llevado a cabo por Haghghi M. et al. [15]. Se trata de un ensayo clínico cruzado aleatorizado y controlado con placebo, simple ciego. Así, la metodología de trabajo fue la siguiente: se seleccionaron por sus características clínicas a veintidós pacientes con TOC resistente a tratamientos previos, siendo divididos en dos grupos en base al azar, de forma que un grupo fue sometido en primer lugar al procedimiento placebo y posteriormente a la EMTr, y el otro grupo, primeramente a la EMTr y luego al procedimiento placebo. Para objetivar la posible mejoría clínica de los pacientes se les aplicó la escala Y-BOCS antes, durante y posteriormente a cada procedimiento. Después de 20 sesiones de EMTr de 750 pulsos a 20 Hz aplicadas sobre la corteza prefrontal dorsolateral, los valores obtenidos en la escala Y-BOCS disminuyeron de forma significativa en el grupo en el que se aplicaba en ese momento la EMTr, no ocurriendo esto en el que recibía el procedimiento placebo. Por ello, en este estudio se acepta la hipótesis planteada en un primer momento, determinando que la EMTr resulta eficaz en el tratamiento del TOC cuando se aplica sobre las áreas anteriormente mencionadas.

El trabajo planteado por Pedapati E. et al. [16] supone un paso más allá en el estudio de la hipótesis que hoy nos ocupa, al valorar las respuestas neurales en pacientes adolescentes con TOC utilizando la resonancia magnética funcional (RMf) tras la provocación de síntomas obsesivos (mediante la presentación de imágenes generadoras de ansiedad, utilizando una temática personalizada para cada sujeto) y después de una sola sesión de EMTr aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha. La RMf mide la cantidad de oxígeno en la sangre (BOLD, *Blood Oxygenation Level-Dependent*) de zonas concretas del cerebro, de forma que un incremento del oxígeno está relacionado con un incremento de la actividad neuronal en esa parte determinada del cerebro. La hipótesis sobre la cual se sustenta el trabajo es que la aplicación de la EMTr sobre dicha zona de la corteza cerebral produciría una disminución de la activación cerebral a nivel de los circuitos corticoestriado-talámicos a expensas de disminuir la oxigenación cerebral en esta localización, presentando los sujetos una menor respuesta ante la presentación de imágenes generadoras de ansiedad respecto a la presentación de las mismas en situación basal.

Se planteó un ensayo clínico aleatorizado controlado con grupo placebo y doble ciego sobre veinticinco pacientes con TOC severo. En estado basal, se realizó una RMf durante un test de provocación (imágenes que evocaban ansiedad en el sujeto) (tiempo-1); a continuación los sujetos recibieron una sesión de EMTr a 1 Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha o del procedimiento placebo. Posteriormente se repitió la RMf durante un nuevo test de provocación (tiempo-2). Los resultados obtenidos no fueron los esperados

por los autores del estudio al no apreciarse cambios significativos en la “respuesta BOLD” entre el tiempo-1 y el tiempo-2 en el grupo de pacientes sometidos a la EMTr; por el contrario, en el grupo que recibió el procedimiento placebo se obtuvo un incremento significativo en la “respuesta BOLD” (aumento de oxigenación sanguínea) en la circunvolución frontal inferior derecha y en el putamen derecho en el tiempo-2 respecto del tiempo-1. Este estudio constituye un marco de referencia inicial sobre el que realizar futuras investigaciones para valorar si realmente la EMTr resulta de utilidad para modular el circuito corticoestriado talámico en pacientes adolescentes con TOC.

Entre los estudios que aplican la EMTr sobre otras áreas cerebrales encontramos el realizado por Dunlop K. et al. [17] En este caso se aplicaron de 20 a 30 sesiones de EMTr bilateral a 10 Hz sobre la corteza prefrontal dorsomedial (CPFdm) y el cuerpo estriado ventral, zonas igualmente en las que se ha apreciado cierta hiperactividad en pacientes con TOC en comparación con la población sana. Para ello se seleccionaron dos grupos de pacientes: uno de ellos constituido por veinte pacientes con TOC resistente a tratamientos previos, y otro constituido por cuarenta sujetos sanos (grupo control). Se valoraron ciertos parámetros clínicos mediante la realización de diversos *scores* o escalas de sintomatología clínica, realizadas al comienzo del estudio y dos semanas después del tratamiento. A saber, escala Y-BOCS (principal escala de valoración de la sintomatología del TOC) y otras con menor importancia, como la escala de 17 ítems de Hamilton para la depresión (HAM17) y el índice de depresión y ansiedad de Beck. El estudio demostró una disminución en la puntuación obtenida en la escala Y-BOCS en el grupo de pacientes con TOC tras la EMTr en comparación con la puntuación obtenida antes de aplicar esta terapia; sin embargo, esta respuesta al tratamiento mostraba una tendencia bimodal en la forma en la que la EMTr modulaba la actividad cerebral dentro de este grupo de pacientes. Por tanto, se crearon dos subgrupos dentro del grupo experimental: por un lado, el grupo de individuos que más se benefició del tratamiento, denominado “respondedores”, los cuales presentaron una disminución en la conectividad funcional existente desde la CPFdm, el caudado bilateral y el tálamo; por otro lado, el grupo de “no respondedores”, que aun habiendo obtenido una puntuación menor en la escala Y-BOCS tras la aplicación de la EMTr, lo hizo de forma menos significativa que el otro grupo. En este caso, la EMTr provocó un incremento en la conectividad funcional desde la CPFdm hasta el hipocampo y el mesencéfalo.

Siguiendo esta línea de trabajo, cabe mencionar el trabajo llevado a cabo por Modirrousta M et al [18], que quisieron evaluar, desde el punto de vista clínico, la respuesta de los pacientes con TOC a la EMTr aplicada en 150 pulsos de 1 Hz sobre la corteza prefrontal medial (CPFm). Para ello se planteó un ensayo clínico abierto, seleccionando una muestra compuesta por diez pacientes con TOC refractario a tratamientos previos. Para objetivar los resultados se utilizó la ya mencionada escala Y-BOCS, aplicada en tres momentos diferentes dentro del proceso asistencial: en primer lugar, antes de la primera sesión de EMTr, para tener un valor de referencia; en segundo lugar, tras 10 sesiones de dicha terapia, coincidiendo con la décima sesión; y, por último, un mes después de la última sesión. Al comparar los resultados en las diferentes fases en las que se aplica la escala Y-BOCS encontraron una disminución significativa en las puntuaciones obtenidas, siendo la media de reducción en la escala de un 39.4%; sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas entre la puntuación obtenida después de 10 sesiones y la puntuación obtenida tras el mes de seguimiento, lo que sugiere la existencia de una curva de mejoría que alcance una fase de meseta después de un determinado número de sesiones, no siendo necesario ni efectivo aplicar más.

Otros estudios, sin embargo, no obtienen unos resultados concluyentes tras la aplicación de la EMTr en pacientes con TOC, siendo igualmente importantes, especialmente a la hora de evitar la aparición de un sesgo de publicación a la hora de realizar un metaanálisis de ensayos clínicos. Es el caso del estudio

planteado por Mansur CG et al. [19], los cuales aplicaron la EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral a 200 pulsos de 10 Hz por sesión, durante seis semanas, realizando un seguimiento del paciente de otras seis semanas posteriormente. La muestra estaba constituida por treinta pacientes con TOC refractario a tratamiento. Siguiendo la metodología habitual de los ensayos clínicos, se crearon dos grupos de trabajo: uno de ellos recibió el tratamiento y el otro un procedimiento placebo. A la hora de valorar los resultados, se apreció una mejoría en la sintomatología de los pacientes de hasta el 30% en las escalas de valoración clínica aplicadas, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas comparando ambos grupos de trabajo, siendo este el motivo por el cual se concluye que el estudio no ha sido estadísticamente significativo.

Otro ejemplo de esto es el trabajo llevado a cabo por Kang Ji et al.[20], el cual optó por aplicar la EMTr sobre la corteza prefrontal lateral derecha y el área motora suplementaria en una muestra de veinte pacientes con TOC refractario. Para ello, se planteó un ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo, doble ciego. El tratamiento se llevó a cabo durante dos semanas y posteriormente los pacientes fueron evaluados mediante diversas escalas de valoración clínica (Y-BOCS, escala de Montgomery-Asberg Depression –MADRS, y la escala de ansiedad de Hamilton –HARS), tras la primera y segunda semana de terapia y dos semanas después de la última sesión de EMTr, teniendo en cuenta que estas escalas ya se habían aplicado previamente a la EMTr para obtener unos valores de referencia. Los resultados obtenidos siguiendo esta metodología de trabajo objetivaron una reducción significativa de la sintomatología al finalizar la terapia con EMTr y dos semanas después de la última sesión de la misma; sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos.

Con el mismo propósito de saber si la EMTr es eficaz en este trastorno, encontramos con un metaanálisis obtenido a partir de la evaluación de 10 ensayos que usaron como principal escala de medición la escala de Yale-Brown y aplicaron EMTr en varias zonas cerebrales como la corteza prefrontal dorsolateral, corteza orbitofrontal y área motora suplementaria a un total de doscientos ochenta y dos sujetos. Su revisión constató que donde más beneficio se obtuvo de la aplicación de EMTr a estos pacientes fue en las zonas no pertenecientes a la corteza prefrontal dorsolateral, es decir, en la corteza orbitofrontal y el área motora suplementaria[20].

Por último, mencionar el estudio realizado por Montovani A.[22] y su grupo de trabajo para evaluar la eficacia de la EMTr aplicada de forma bilateral sobre la corteza motora suplementaria durante cuatro semanas (1200 pulsos a 1 Hz), sobre una muestra de dieciocho pacientes con TOC. Para ello, se planteó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por grupo placebo. Misma metodología de trabajo y evaluación de los resultados que la mayoría de los estudios planteados con anterioridad: uso de escalas de valoración de la sintomatología antes y después de la terapia; se obtuvo una reducción del 67% en la escala Y-BOCS en el grupo activo, y del 22% en el grupo placebo, apostando por la eficacia de la EMTr en el tratamiento de este trastorno.

5. Conclusiones

A modo de resumen y conclusión a la que se ha llegado tras la realización de este trabajo de revisión, se obtiene que: los sistemas cerebrales frontoestriatales implicados en el TOC incluyen, fundamentalmente, el córtex orbitofrontal, el estriado y el cíngulo anterior [6]; estudios con PET revelan un metabolismo anormal del córtex orbitofrontal en estudios en los que los pacientes permanecían en estado de reposo [21];

y que los estudios con RMf han identificado diferencias en áreas frontoestriatales en pacientes con TOC, especialmente a nivel del córtex prefrontal y el núcleo caudado [6].

La principal conclusión a la que podemos llegar tras la realización de esta revisión sistemática es que la literatura considerada dista de ser concluyente, permitiéndonos únicamente no rechazar nuestra hipótesis inicial de trabajo. Hasta la fecha, los ensayos clínicos llevados a cabo se han realizado sobre un tamaño muestral insuficiente, utilizando muchos de ellos unos criterios de inclusión muy estrictos, que daban lugar a una muestra muy homogénea, pero que impedían generalizar los resultados obtenidos. Por ello, es necesario realizar nuevos ensayos clínicos en los que se incluya a un mayor número de pacientes, además de seleccionar a un grupo de individuos para el estudio que permita mantener no solo una adecuada validez interna, sino también una adecuada validez externa, de forma que permita extrapolar los resultados obtenidos con la muestra a la población general, y de esta forma poder definir con mayor exactitud la patogenia y el tratamiento de esta compleja enfermedad. Además, sería ideal que estos nuevos estudios definieran igualmente el perfil del paciente susceptible de ser tratado con esta terapia, así como la frecuencia a la que ha de ser administrada y la localización exacta de los electrodos, para así poder unificar los protocolos existentes.

6. Referencias

1. American Psychiatric Association. 5a ed. Washington, DC: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2014.
2. Gonzalez J. Manual CTO de Psiquiatría. 9a ed. Madrid: CTO editorial; 2014
3. Barrett P, Farrell L, Pina A, Peris T, Piacentini J. Evidence based psychosocial treatments for child and adolescent obsessive compulsive disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;(37): 131-155.
4. González H, Tobal J. La consciencia dividida: de Pierre Janet a Ernest R. Hilgard. *Rev Hist Psicol* 2000, 21 (3): 305-328.
5. Pena J, Ruipérez M, Barros A. Neurobiología del trastorno obsesivo-compulsivo: aportaciones desde la resonancia magnética funcional. *Rev Neurol* 2010; 50 (8): 477-485.
6. Martínez-González A. E, Piqueras, J. A. Actualización neuropsicológica del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev neurol* 2008; 46(10): 618-625.
7. Martínez-González A. E, Piqueras J. A. Eficacia de la terapia cognitivo-conductual en trastornos afectivos y de ansiedad mediante neuroimagen funcional. *Rev Neurol* 2010; 50 (3): 167-178.
8. Mallet L, Polosan M, Jaafari N. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008; (359): 2121–2134.
9. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz J. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol* 2008; 46 (1): 3-10.

10. Rotge J-Y, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, et al. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 686–91.
11. Admon R, Bleich-Cohen M, Weizmant R, Poyurovsky M, Faragian S, Hendler T. Functional and structural neural indices of risk aversion in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychiatry Res* 2012; 203: 207–13.
12. Ghassen S, Moukheiber A, Pelissolo A. Transcranial Cortical Stimulation in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorders: Efficacy Studies. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17(5):36-44.
13. Sachdev PS, Loo C, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007;37(11):1645–9.
14. Grassi G, Godini L, Grippo A, Piccagliani D, Pallanti S. Enhancing cognitive-behavioral therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory obsessive-compulsive-disorder: a case report. *Brain Stimul* 2014; 8: 160-67.
15. Haghghi M, Shayganfard M, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, Pirdehghan A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) improves symptoms and reduces clinical illness in patients suffering from OCD: Results from a single-blind, randomized clinical trial with sham cross-over condition. *J Psychiatr Res* 2015; 68: 238-44.
16. Pedapati E, DiFrancesco M, Wu S, Giovanetti C, Nash T, Mantovani A, et al. Neural correlates associated with symptom provocation in pediatric obsessive compulsive disorder after a single session of sham-controlled repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychresns* 2015; 233(3):466-73.
17. Dunlop K, Woodside B, Olmsted M, Colton P, Giacobbe P, Downar J. Reductions in cortico-striatal hyperconnectivity accompany successful treatment of obsessive-compulsive disorder with dorsomedial prefrontal rTMS. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 41(5):1395-403.
18. Modirrousta M, Shams E, Katz C, Mansouri B, Moussavi Z, Sareen J. The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study. *Depress Anxiety* 2015; 32:445–450.
19. Mansur CG, Myczkowki ML, de Barros CS, Sartorelli Mdo C, Bellini BB, Dias AM, et al. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;14(10):1389–97.
20. Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee C, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;70(12):1645–51.

21. Marcelo T, Berlim A, Neufeld B, Eynde A. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013: [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.jpsychires.2013.03.022](http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.022)
22. Montovani A, Rossi S, Bassi BD, Simpson HB, Fallon BA, Lisanby SH. Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorders: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Res* 2013;210(3):1026–32.