

**Gago Ageitos AM (1); Durán Maseda MJ (2);
Vidal Millares M (3); López-Moríñigo J (4);
Cudeiro Mazaira J (5)**

1- Psiquiatra. Servizo Galego de Saúde. Clínica Gago. Santiago de Compostela

2-Psiquiatra. Complexo Universitario Hospitalario de Pontevedra

3-Psiquiatra. Hospital de Cee (A Coruña)

4-Psiquiatra. Hospital King's College. London

5-Catedrático de Fisiología. Centro de estimulación cerebral no invasiva. Universidad da Coruña.

Correspondencia:

Dra. Ana M. Gago Ageitos

(anagago@yahoo.com)

C/Santiago del Estero 1-4ºF.

Santiago de Compostela 15701 (A Coruña)

La estimulación magnética transcraneal para el tratamiento de alucinaciones auditivas refractarias en niños y adolescentes

Transcranial magnetic stimulation for treating refractory auditory hallucinations in children and adolescents

RESUMEN

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica novedosa, no invasiva, que utiliza la fuerza electromagnética para alterar la excitabilidad neuronal. De manera que al contrario que el TEC (terapia electroconvulsiva) no requiere anestesia y el paciente permanece despierto y monitorizado clínicamente; y al contrario que en la estimulación del nervio vago o que en la estimulación cerebral profunda los electrodos no se insertan en el cerebro. Hasta la fecha se ha utilizado en el tratamiento de distintos trastornos neuropsiquiátricos y desde el 2008 ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión resistente sin síntomas psicóticos.

La experiencia en esquizofrenia y otras psicosis es menor y como siempre hay muchos menos estudios en la población infantil y juvenil, pero como clínicos sabemos que el inicio de la patología psiquiátrica más grave ocurre en la infancia y la adolescencia y que la mitad de todos los trastornos mentales se inician antes de la mitad de la adolescencia. En pacientes tan jóvenes es especialmente importante encontrar tratamientos más efectivos y menos dañinos.

La EMT representaría una alternativa interesante,

ya que puede activar algunas regiones mientras que al mismo tiempo inhibe otras; de manera que hay estudios que explican mejoría de la sintomatología negativa de la esquizofrenia mediante la estimulación del córtex frontal dorsolateral. La eficacia en el tratamiento de las alucinaciones auditivas mediante la inhibición del córtex temporal izquierdo será revisada en este artículo.

Palabras clave: Estimulación transcraneal magnética, alucinaciones auditivas, niños y adolescentes

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a novel, non-invasive neuromodulatory technique that utilizes electromagnetic force to alter neuronal excitability. Hence, unlikely ECT (electroconvulsive therapy) anaesthesia is not required and the individual remains awake and clinically monitored; and in contrast with vagus nerve stimulation and deep brain stimulation, electrodes will not be placed in the brain. To date, it has been applied to a range of neuropsychiatric disorders and since 2008 it has been approved by FDA for the management of resistant depression without psychotic symptoms.

Experience in schizophrenia and other psychosis is

lesser and as always there are fewer studies in children and adolescents, but as clinicians we know that the first onset of the most serious mental disorders occurs in childhood or adolescence and half of all lifetime disorders start by the mid-teens. In so young patients is specially important finding more effective treatments and less harmful.

TMS would represent an interesting therapeutic alternative since it can activate some regions while at the same time it can inhibit others: for example there are studies that explain improvement in negative symptoms through dorsolateral prefrontal cortex stimulation. Efficacy on auditory hallucinations by inhibition of left temporal cortex will be reviewed below.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation, Auditory hallucinations, Children and Adolescent

INTRODUCCIÓN

Aunque la terapia electro-convulsiva continúa siendo el procedimiento primario de neuro-estimulación para el tratamiento de trastornos psiquiátricos graves refractarios a las intervenciones medicamentosas, existe actualmente una diversidad de procedimientos ya aprobados por la FDA, o aún en fase experimental, que alteran la función cerebral vía campos magnéticos o eléctricos. Estas intervenciones incluyen nuevas modificaciones a la terapia electro-convulsiva, estimulación magnética transcraneal, terapia magneto-convulsiva y la estimulación cerebral profunda entre otras.

La estimulación magnética transcraneal es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de una corriente al cerebro. La técnica se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en el siglo XIX. Sin embargo, fueron Anthony Barker y sus colaboradores quienes, en 1984, consiguieron desarrollar un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales. La EMT ocupa una situación privilegiada para el mapeo de funciones cerebrales. Además, la utilización de forma repetitiva es capaz de modular la actividad cerebral más allá de la estimulación cerebral misma.

Dos de estos procedimientos terapéuticos, tanto la estimulación magnética transcraneal como la estimulación con corriente directa, no son invasivos, lo

que permite, además del tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos, la posibilidad de examinar el cerebro sano y el enfermo de una manera que era imposible con anterioridad. Es posible usar estas técnicas para estudiar la relación entre el cerebro y síntomas o conductas específicas, lo cual nos permite ir de un modelo simplemente correlativo a un modelo etiológico y verificar las hipótesis.

Si se compara con la terapia electro-convulsiva (TEC), observamos que la EMT es mucho más segura al evitar riesgos como la anestesia; más cómoda para el paciente pues no necesita que se manipule el organismo cogiendo vías y siendo sometido a una técnica más invasiva y que precisa de un tiempo prolongado de recuperación posterior; en el ámbito de la gestión clínica podríamos asegurar que resultaría más barata ya que no precisa de tanto personal para su aplicación; la TEC precisa además del psiquiatra, de un anestesista, una enfermera y una auxiliar de enfermería así como prolongar el post TEC en una sala de Reanimación una media de dos horas después de su aplicación. Por otro lado, la TEC induce en muchos casos sobre todo en edades avanzadas síndromes confusionales con riesgo para la seguridad y bienestar del paciente y sus familias.

En niños y adolescentes la indicación príncipes de la TEC siguen siendo los síndromes catatónicos que no mejoran con tratamientos farmacológicos. Para otros casos la TEC es escasamente utilizada por el impacto que resulta la técnica a la hora de aplicarla en edades infanto-juveniles mientras que la EMT resultaría una alternativa mucho más apetecible y mucho más aceptada por las familias para pacientes con enfermedades graves como depresiones que responden mal a tratamiento o trastornos psicóticos irreductibles con psicofármacos.

Se trata de una técnica segura, de fácil aplicación, que se puede usar con el paciente despierto, y permite cambios eléctricos neuronales a una profundidad de 2-3 cm, se basa en el principio de inducción mutua descubierto por Faraday, en el cual la energía eléctrica puede ser convertida en campos magnéticos, y estos, a su vez, pueden ser convertidos nuevamente en energía eléctrica al ponerse en contacto con el tejido cerebral.

El mecanismo de acción exacto es aún desconocido, pero se sabe también que la EMT produce un aumento inicial y una posterior disminución más lenta de la oxigenación tisular y de las concentraciones de hemoglobina en determinados áreas cerebrales, como

el córtex prefrontal. Por otro, lado se ha demostrado un efecto sobre el metabolismo del triptófano en las áreas límbicas. Es importante resaltar que los efectos no se deben al campo magnético producido, sino a la energía eléctrica resultante, que fluirá sin mayor resistencia por un medio conductor adecuado como es el cerebro, despolarizando el potencial transmembrana que, si alcanza un valor suficiente, iniciará un potencial de acción que se propagará a lo largo del axón. Los estímulos de neuroimagen han mostrado que la EMT es biológicamente activa no solamente en el sitio de estimulación, sino también en lugares distantes gracias a la conectividad del cerebro (58).

Cuando en una sesión de EMT se emplean una o varias secuencias de pulsos que se repiten en el tiempo con una frecuencia característica para modular una zona cerebral en particular, hablamos de EMT repetitiva (EMTr), y es la que se está usando con mayor frecuencia como tratamiento en los campos de la neurología y la psiquiatría.

Si la frecuencia de estimulación es menor o igual a 1 Hz se denomina EMTr de baja frecuencia y, si es mayor que 5, se llama de alta frecuencia. Esto es de suma importancia ya que se ha visto que la EMTr tiene un efecto modulador sobre la excitabilidad neuronal, y este es inhibitorio al usar frecuencias iguales o menores a 1 Hz y excitatorio o facilitador al usar frecuencias mayores que 5 (1,21). La evidencia más consistente revelada por los estudios más recientes es que la aplicación de 20 Hz en áreas de la corteza frontal causa alteraciones en los patrones de liberación de dopamina en el hipocampo dorsal, el nucleus accumbens, sistemas mesolímbicos y mesoestriales. Este efecto sugiere un beneficio particular en el subgrupo de pacientes con un bajo nivel de función dopaminérgica, caracterizado por síntomas como anhedonia, retardo psicomotor marcado, la enfermedad de Parkinson y en adicciones (1,21).

Hay también muchos estudios *in vitro* y en animales de experimentación que sugieren que la EMT genera cambios en la regulación y la sensibilidad noradrenérgica y de los receptores 5HT1A Y 5HT1B en diferentes áreas de la corteza, en el hipocampo y el hipotálamo.

APLICACIONES CLÍNICAS

El uso más extendido de la EMTr, como tratamiento y en adultos, se halla en los trastornos psiquiátricos. Dentro de éstos, el campo más estudiado y el que ofrece

resultados más prometedores es el tratamiento de la depresión.

La idea de la efectividad de la EMTr en la depresión surgió de la conocida eficacia de la terapia electroconvulsiva en esta enfermedad. Se hipotetizó que la EMTr podría también ser capaz de dar unos resultados igualmente efectivos, pero con una aplicación más fácil y con un menor número de efectos secundarios. En Octubre del 2008 la FDA aprobó su uso en el tratamiento de la depresión en pacientes que no habían respondido previamente a un curso de tratamiento con un antidepresivo tradicional.

Como sucede con todas las aplicaciones de la EMTr como tratamiento, hay un largo número de factores que se deben tener en cuenta, como la localización óptima, la frecuencia de estimulación, la intensidad y la duración del tratamiento.

Diferentes estudios de neuroimagen han mostrado hipometabolismo en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo en pacientes deprimidos. La terapia se ha dirigido, generalmente, a esta región con estimulación excitatoria (44), aunque un pequeño número de estudios, en cambio, han usado EMTr inhibitoria en la corteza prefrontal dorsolateral derecha.

Este tratamiento se ha estado utilizando en muchos otros países de manera clínica y experimental, en el tratamiento no sólo de la depresión mayor, sino también en el de otros trastornos psiquiátricos y neurológicos, los cuales incluyen: depresión post-parto, manía, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, déficit de atención (9), trastorno de pánico, dolor, fibromialgia, migraña, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, enfermedades degenerativas (42), distonías, tinnitus, dilaxia, tics (61) y epilepsias.

No se han realizado muchos estudios en pacientes esquizofrénicos adultos, por lo que las conclusiones son menos seguras que en el caso del tratamiento de la depresión refractaria. Quizá el efecto más importante se da en la reducción de las alucinaciones auditivas después de la aplicación de EMTr de baja frecuencia sobre el córtex auditivo en los pacientes esquizofrénicos (22).

En un meta-análisis sobre 25 estudios publicados desde 1966, se puso en evidencia la eficacia de la EMT como una intervención que actúa de manera selectiva en los factores neurobiológicos que causan las alucinaciones auditivas (50). Se demostró una mejoría en los síntomas positivos de la esquizofrenia utilizando una estimulación con bajas

frecuencias sobre la corteza temporal-parietal izquierda. Asimismo, la estimulación con altas frecuencias (8-20 Hz) sobre la corteza prefrontal dorsolateral tuvo un efecto activante secundario a la liberación de dopamina por los sistemas mesolímbicos y mesoestriatales.

Uno de los trabajos en esta línea comparó el efecto de la EMTr frente al placebo en la reducción de la severidad de las alucinaciones auditivas y cifró el tamaño de la mejoría en 0.42. Esto constituye un moderado pero significativo efecto sobre todo al compararlo con placebo (14).

Sin embargo debemos señalar también que existen estudios que atribuyen la mejoría al efecto placebo de la EMTr (32,55).

USO DE LA EMT EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN GENERAL Y ESPECÍFICAMENTE SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS REFRACTARIAS EN ESTA POBLACIÓN

La mitad de todos los trastornos psiquiátricos empieza antes de la mitad de la adolescencia y el 75% antes de los 25 años (31). También sabemos que la gravedad de la esquizofrenia y otros cuadros psiquiátricos es mayor cuanto antes sea el inicio, ya que el impacto de la enfermedad sobre un cerebro aún en desarrollo suele ser más dañino; de manera que cuanto más precoz es el inicio de la esquizofrenia peor es el curso (35). Otro aspecto también conocido es que el tratamiento precoz mejora el pronóstico (45), y que los niños y adolescentes pueden ser más sensibles a los efectos secundarios de los neurolépticos.

De manera que la refractariedad a los tratamientos antipsicóticos puede ser mayor en población muy joven, y en esta población buscamos también los menores secundarismos.

El uso de la EMTr en personas jóvenes como herramienta terapéutica en los trastornos psiquiátricos es todavía limitado. En la mayoría de los casos la técnica se utilizó para examinar la maduración/actividad de las neuronas de diferentes tractos del sistema nervioso central (43); se estudió la plasticidad de las neuronas en la epilepsia y de otros aspectos de esta enfermedad y para el estudio de las alteraciones del sistema nervioso central en la esclerosis múltiple y en las mioclonías (13).

La EMTr se ha utilizado en los trastornos como el déficit de atención e hiperactividad, el síndrome de Gilles de la Tourette y la enfermedad de Rett. Su uso se ha aplicado para aumentar la inhibición motora en el síndrome de Gilles de Tourette, para probar la base psiconeurológica y la naturaleza de las deficiencias del sistema nervioso central en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y los cambios con el tratamiento con metilfenidato, y para medir el tiempo de conducción central en síndromes hipermotores, con limitadas aplicaciones en tratamientos clínicos por el momento.

Son pocos las series de casos publicados sobre la experiencia de la EMTr para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes (7,34,37,56), sin embargo los resultados son muy buenos. Los tratamientos duraron entre 14 y 30 sesiones y se aplicaron a 10 Hz de EMTr sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo; la mayoría de los pacientes mantenían tratamiento oral con inhibidores de la recaptación de serotonina; la persistencia de la mejoría llega a más de 3 años en la publicación de Mayer.

La EMT ha aportado un gran conocimiento sobre la neurofisiopatología del trastorno por déficit de atención (TDAH). Así en el trabajo de Gilbert (19) se evidencia que el intervalo intracortical de inhibición del área motora dominante correlaciona con la gravedad del TDAH, se hipotetizó que la inhibición gabaérgica mediada por la dopamina se encontraba más alterada en relación con la gravedad del TDAH; y que en el TDAH habría una deficitaria maduración de los sistemas de inhibición cerebral. Los trabajos de Buchmann también han mejorado el conocimiento fisiopatológico centrados en las fibras motoras de conexión transcallosa (10). Sin embargo los estudios terapéuticos todavía no han dado resultados concluyentes, como en el ensayo clínico con 9 pacientes (entre 15 y 20 años) con TDAH aplicando EMTr en el córtex prefrontal derecho a 10Hz (59).

Cada vez hay más publicaciones sobre la aplicación de EMTr en el trastorno obsesivo compulsivo (8) y sobre el conocimiento fisiopatológico de patologías cercanas como el Tourette y los trastornos por tics.

Las utilidades en relación con la utilización de la EMT en esquizofrenia en gente joven son más limitadas. Basándonos en estudios que muestran que hay un patrón de activación anormal en el córtex temporo-parietal durante las alucinaciones auditivas, se ha propuesto que la estimulación magnética transcraneal repetitiva

de baja frecuencia podría ser usada para modificar la actividad de dichas áreas cerebrales (22,23). Aunque ha habido publicaciones que mostraron la existencia de discrepancias en estos resultados clínicos, recientes investigaciones que incluyen un mayor número de pacientes han demostrado que el efecto de la EMTr es reducido pero significativo (50). Aunque desde la neurofisiología los efectos de EMT son incompletamente entendidos, pueden tener que ver con cambios en la plasticidad neuronal.

En niños y adolescentes se pone todavía más en evidencia el hecho psicopatológico de que las alucinaciones auditivas pueden aparecer en cualquier trastorno psiquiátrico y también en población sana (41,49). De hecho son más predictivas de un cuadro afectivo, ansioso o conductual que de uno psicótico (30). En muestras amplias de población pediátrica, se han documentado prevalencias de fenómenos alucinatorios que van del 5 al 21% (40,60). Hay que señalar que la mayoría de los fenómenos alucinatorios en niños son pasajeros y se resuelven espontáneamente. Los estudios de neuroimagen de los niños no psicóticos apuntan a más activación del área de Broca que del área de Wernicke, y por lo tanto pueden traducirse más como un pensamiento o discurso interno; es decir los niños con más frecuencia que los adultos identificarían como alucinación un discurso interno o pensamiento. Antes de los 7 años puede ser difícil para un niño distinguir entre los acontecimientos que ocurren durante el sueño y durante la realidad.

Los criterios de gravedad de las alucinaciones auditivas en la población pediátrica los relacionamos con estos factores:

- El impacto funcional de las voces: el grado de interferencia con el funcionamiento socio-escolar, la atención que se presta a las mismas y el grado de interferencia con el pensamiento
- Tener más de 7 años
- La ausencia de asociación con situación de duelo o de grave estrés socio-familiar
- La ausencia de asociación con cuadros como el trastorno por déficit de atención o el Tourette (donde la “voz” puede representar la lucha interna entre la conciencia y el descontrol de impulsos: “mi cerebro me dice que me porte mal”)
- No ocurrir en situaciones de confusión (situaciones de transición del sueño, fiebre, dolor, migraña,

aislamiento o privación sensorial o bajo el efecto de fármacos o tóxicos)

- La asociación con otras alteraciones psicopatológicas: alteraciones de conducta, alteración del estado de ánimo o presencia de actividad delirante
- Las quejas somáticas aparecen en lagunos trabajos como el predictor más importante de la gravedad de las alucinaciones (4)
- Voces bizarras como “tener un chip en la cabeza”
- Pensamientos en voz alta, voces que discuten y voces que comentan las acciones propias: este tipo de alucinaciones se corresponden con las alteraciones perceptivas de primer rango o primer orden descritas como patognomónicas de la esquizofrenia por Kurt Schneider, y aunque se sabe que no son patognomónicas de la esquizofrenia, sí tienen valor pronóstico (47)

Es interesante la formulación de la valoración SOCRATES (30) para intentar perfilar aquellas alucinaciones con peor pronóstico:

- a) (Source): Localización interna vs externa
- b) (Onset): Inicio, duración y frecuencia
- c) (Character): Tipo de alucinación (grito/susurro...) y contenido (1º, 2º o 3º persona/contenido o temática)
- d) (Reality): A quién se atribuye la voz y la consideración respecto a la certeza de la misma
- e) (Timing): Momento en que se produce, ej. Al despertarse, bajo los efectos de drogas, por la noche...
- f) (Effects): repercusión sobre el funcionamiento
- g) (Severity): gravedad del malestar que producen (puntuar entre 0 y 10)

Las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia, suelen tener su inicio en adolescencia o adulto joven, pueden ser sonidos pero frecuentemente se estructuran en frases o sentencias, generalmente son comentarios que se dirigen al paciente en segunda persona, a menudo imperativas o autopunitivas, o voces que comentan entre ellas refiriéndose al paciente en tercera persona, o el denominado “eco del pensamiento” cuando el paciente oye sus pensamientos en voz alta. Suele existir una vivencia de control y una atribución delirante y al principio cuesta hablar del fenómeno alucinatorio. Pueden aparecer en cualquier momento, pueden precipitarse o acentuarse en situaciones de estrés o consumo de tóxicos,

repercuten gravemente en el funcionamiento y suelen ser muy desagradables (54).

Se estima que 1 de cada 4 pacientes con alucinaciones auditivas psicóticas presentan refractariedad a la medicación antipsicótica (48). Las alucinaciones auditivas refractarias se relacionan con un peor funcionamiento social y un riesgo aumentado de suicidio y conductas heteroagresivas (12).

Las escalas que habitualmente se utilizan en los trabajos que aplican ETMr en psicosis es la PSYRATS (Psychotic Symptoms Rating Scale) (20) y la AVHRS (Auditory Vocal Hallucination Rating Scale) (29).

La AVHRS ha sido utilizada en niños y adolescentes (4); es una entrevista que se pasa en 20 minutos y no requiere entrenamiento si se realiza por especialistas, da una puntuación de gravedad de la alucinación, y se basa en 16 ítems entre los que se valora: frecuencia, duración, localización (más grave cuanto más externas), volumen, atribución, contenido negativo, gravedad del contenido negativo, grado de malestar que producen (frecuencia e intensidad), interferencia con el pensamiento y el funcionamiento, control sobre las voces (más gravedad cuanto menos control), ansiedad relacionada, forma de aproximarse al paciente (menos grave en primera persona, intermedia en segunda persona y más grave en tercera persona). Algunos estudios de estado en neuroimagen funcional realizados en pacientes con presencia de alucinaciones auditivas señalan una activación anormal del córtex auditivo en la producción de alucinaciones auditivas (33). En otros estudios se señala que las áreas que se activan durante el proceso alucinatorio son las mismas que se activan en respuesta a un estímulo verbal auditivo externo y ponen en evidencia que el córtex auditivo primario está implicado directamente en la experiencia alucinatoria (15). La implicación del córtex temporal izquierdo (área de Wernicke) en el fenómeno alucinatorio se pone de relevancia en trabajos sobre epilepsia temporal, la estimulación eléctrica quirúrgica o las alteraciones neuroanatómicas de la esquizofrenia estudiadas mediante resonancia magnética. Estos estudios a favor del “lenguaje exterior” o activación anormal del córtex auditivo, reforzarían la aplicación y el éxito de la ETMr en el tratamiento de las alucinaciones auditivas.

Sin embargo, existen trabajos que sostienen que la alucinación auditiva surge como un “lenguaje interior” hipotetizando que la alucinación auditiva es la percepción

de los propios pensamientos del paciente que los percibe como ajenos, siendo incapaz de controlar la generación de sus propios pensamientos (39); implicándose otras áreas cerebrales, algunas por activación y otras por inhibición (área motora rostral, región frontal inferior izquierda-área de Broca-, área motora suplementaria y el gyrus temporal medio) y que por su profundidad y características de la técnica no serían accesibles a la EMT (23).

Ambas hipótesis pueden ser ciertas y explicar diferentes procesos patológicos. Así hay autores que indican la importancia del área de Wernicke, área auditiva primaria, que explicaría la experiencia perceptiva de “oir” y el área motora suplementaria la atribución anormal de lo que se oye (53). Estudios posteriores tanto estructurales como funcionales confirman la implicación de áreas sensoriales auditivas (corteza temporal), los cambios hallados en áreas no sensoriales (área motora suplementaria, área de Broca, cerebelosa, regiones subcorticales...) se creen implicados en el proceso del lenguaje y el discurso, aunque no se sabe bien de que manera. Recordemos que los estudios de neuroimagen de los niños no psicóticos apuntan a más activación del área de Broca, hallazgo que era relacionado con la dificultad en los niños para diferenciar entre pensamiento y la alucinación (49). Ha sido señalada también la activación de estructuras homólogas en el hemisferio derecho y del putamen en el proceso alucinatorio (24).

Es curioso como las personas con alucinaciones, independientemente del diagnóstico, pueden tener un semejante substrato neural, que por lo tanto parece más específico del síntoma que de la enfermedad (2).

Sabemos que la mayor eficacia de la EMTr para tratar alucinaciones auditivas ha sido la aplicación de bajas frecuencias en el área tèmoro-parietal izquierda. En este punto son prometedores los estudios de RNM con el sistema ASL (arterial spin labeling), que es un indicador de perfusión cerebral, de manera que los pacientes que respondieron más positivamente a la ETMr para tratar alucinaciones auditivas, fueron aquellos que presentaban una perfusión mayor en el área temporal izquierda antes del tratamiento (25).

En el 2015 publicamos los resultados sorprendentes obtenidos tras EMTr, aplicando una versión modificada del protocolo de Hoffman (23). La paciente padecía un trastorno del espectro esquizofrénico con alucinaciones auditivas. Se trataba de una chica que inicia su enfermedad a los 14 años con un brote psicótico agudo

paranoide, precedido de un cuadro depresivo paranoide. Desde los 16 años presentaba una voz intrapsíquica continua y repetitiva que comenta siempre aspectos negativos (en segunda y tercera persona) y que la incitaba a finalizar con su vida y con su sufrimiento. Se intentaron tratamientos con diversos antipsicóticos (incluida la clozapina), antidepresivos, estabilizadores del ánimo incluido litio, todos con una respuesta nula. El rechazo a una hospitalización y al TEC, hizo que se buscara la alternativa terapéutica de la ETM, se le dio el tratamiento en dos etapas. Un bloque inicial de 10 días (de dos semanas de duración) de baja frecuencia (1 Hz) de EMT sobre el córtex temporoparietal a medio camino entre T3 y P3 (23) según el sistema internacional EEG 10/20. El umbral motor (RMT) fue determinado y se dieron 1200 estímulos por sesión al 90% del RMT, repitiéndose la estimulación después de un mes de descanso. La medicación antipsicótica de 350 mg al día de clozapina se mantuvo. Durante el primer bloque de tratamiento el resultado fue escaso y solo cesaron las voces 20 segundos el día 5 y 45 el día 9, sin modificación en el contenido negativo de las voces. Durante el segundo período la mejoría fue progresiva y asombrosa. La paciente comenzó a dudar del origen de las voces, empezaba a situarlas como producto de su pensamiento. El día 4 las alucinaciones auditivas no fueron padecidas durante una hora, el día 6 2,5 horas, y el día 8 durante 4 horas, desapareciendo definitivamente el día 9. Estos cambios dieron como resultado un marcado descenso del estrés y la ansiedad así como una repercusión positiva en su vida personal y social aumentando su actividad y calidad diaria. La paciente mejoró también anímicamente. Aunque la enfermedad no se ha curado, la calidad de vida es mucho mejor: ha retomado los estudios (que había dejado en 3º ESO) y presenta un mejor funcionamiento social. La paciente lleva 20 meses sin alucinaciones. Actualmente recibe tratamiento con clozapina, litio y vortioxetina.

En esta adolescente con un trastorno del espectro esquizofrénico, que hemos seguido en nuestra consulta, se nos ha puesto de relevancia como el componente afectivo ha ido ganando terreno en este caso, de manera que bien por el curso evolutivo que iba a tener la enfermedad o por los cambios en el curso que ha tenido nuestra intervención, el diagnóstico más apropiado ahora es el de un cuadro esquizoafectivo.

El efecto de la EMTr, como casi todo tratamiento

neuro-psiquiátrico, es sintomático, es decir, se dirige a mitigar síntomas; y por lo tanto se ha demostrado efectivo para tratar alucinaciones en otros procesos que no son del espectro esquizofrénico como las alucinaciones en la enfermedad de Alzheimer (36).

En la clínica psiquiátrica, especialmente en la infanto-juvenil, en que nos encontramos con los primeros estadios de la enfermedad, que afectará al neurodesarrollo, la diversidad fenotípica de los pacientes con alucinaciones auditivas refractarias es todavía mayor que en adultos. Algunos autores apuntan la importancia de perfilar subtipos de alucinaciones auditivas, precisamente, con implicaciones clínicas.

Para Hoffman, uno de los referentes en este campo, los beneficios de la EMTr para tratar alucinaciones auditivas se relacionaron con el grado de atención que el paciente presta a las alucinaciones y el grado de lateralización cerebral (24).

Jardri publica el éxito de la EMTr aplicada sobre el córtex temporo-parietal izquierdo en un niño de 11 años con alucinaciones auditivas refractarias a antipsicóticos, que además le habían provocado una grave distonía. El paciente cumplía criterios de esquizofrenia sin trastorno generalizado del desarrollo previo (27).

En el trabajo de Jardri en el 2014 sobre las alucinaciones en niños y adolescentes se hace referencia a la EMTr como una estrategia terapéutica de segunda línea para las alucinaciones auditivas refractarias padecidas por esta población infanto-juvenil. También hacen referencia a su buena tolerabilidad en esta población (27).

Previamente Jardri et al en el 2012 publicaron un estudio sobre una muestra de 10 adolescentes que padecían alucinaciones auditivas y observaron una disminución de la gravedad de la clínica y una mejoría en el funcionamiento global tras el tratamiento con EMT (26).

EMT Y EFECTOS ADVERSOS

Todos los estudios coinciden en que el riesgo de la utilización terapéutica en niños es mínimo, siendo un tratamiento seguro y bien tolerado (17,18). No se han producido fallecimientos ni secuelas.

Se han descrito diferentes efectos adversos, por lo general suaves, como molestias en el cuero cabelludo, debilidad en las manos, cansancio y alteraciones en las percepciones auditivas, todos resueltos al día siguiente.

No se han observado efectos adversos a nivel cognitivo,

motor o de percepción. Por el contrario, en algunos estudios se ha observado mejoría en la memoria verbal, aprendizaje y en el tiempo de reacción motora, que no puede ser explicada exclusivamente por la mejoría en el estado de ánimo.

La EMT puede ser utilizada para causar convulsiones de manera deliberada en epilépticos y también tiene utilidad según las evidencias preliminares procedentes de estudios reciente, en el tratamiento de la epilepsia; aún así, la ocurrencia de convulsiones en no epilépticos en el curso de EMT rutinaria se considera una complicación muy rara y los casos referidos en adultos ocurrieron en pacientes con daño cerebral. De todas maneras y aunque el riesgo de convulsiones es muy bajo, debe haber personal capacitado para el manejo primario de una convulsión en el lugar donde se efectúa el procedimiento.

La EMT está absolutamente contraindicada cuando hay presencia de elementos metálicos en la cabeza o marcapasos cardíacos. Las contraindicaciones relativas incluyen historia de convulsiones, embarazo, hipertensión endocraneal, uso reciente de drogas y/o alcohol y el uso de cualquier medicamento que disminuya el umbral convulsivo.

El uso de la EMT en pacientes bipolares debe ser extremadamente cuidadoso, ya que existe la posibilidad de inducción de manía. Sin embargo, no se han referido casos de ideación suicida o psicosis.

Otra advertencia en el uso de la EMT la encontramos en trabajos que utilizan la EMT en niños con un síndrome degenerativo del neurodesarrollo caracterizada por ataques de hemiplejía alternante. Estos autores recomendaban no utilizar esta técnica en personas con dificultades intelectuales muy severas. Un paciente con estas características no toleró la técnica y no pudo ser evaluado. Por otro lado, y apoyando la inocuidad de la técnica, este estudio se completó con dos muestras de control; uno de ellos con niños epilépticos y otro con niños sanos. Los controles con niños sanos ponen en evidencia la seguridad y tolerabilidad de la técnica ya que de otro modo no sería admitido este tipo de práctica.

CONCLUSIONES

Debido a las características únicas de la EMT, es muy probable que se convierta en una opción terapéutica atractiva. Es no-invasiva, no requiere hospitalización o anestesia y el paciente permanece despierto y

completamente alerta durante la sesión. No requiere un periodo de recuperación post-sesión y el paciente puede regresar a sus actividades habituales de inmediato. No se han referido efectos secundarios a nivel cognitivo, lo cual es una ventaja significativa al compararse con la terapia electro-convulsiva.

La estimulación magnética transcraneal es una técnica segura, sin efectos secundarios, con aplicaciones clínicas importantes: depresión y alucinaciones auditivas refractarias. A pesar de esto, su uso en la práctica clínica es muy reducido.

En el caso de plantearnos el tratamiento con ETMr para las alucinaciones auditivas en niños y adolescentes, recomendaríamos su consideración según el acrónimo CORUNA:

- C: Comments: voces que comentan (3ª persona), voces en 2ª persona (típicamente insultantes o imperativas)
- O: Origin: Voces que se perciben como ajenas al pensamiento del paciente
- R: Refractory to pharmacological treatments: refractarias a abordajes farmacológicos según definición de refractariedad de la esquizofrenia, además de tratamientos antidepresivos y eutimizantes (pues en el inicio de la enfermedad no podemos estar seguros de la evolución que finalmente va a tomar la patología)
- U: Unable to control: no es posible controlarlas e interrumpen el funcionamiento adecuado del paciente
- No Confusion: no se generan en situaciones de confusión únicamente; es decir, no ocurren sólo en situaciones que tienen que ver con el sueño, fiebre, duelo, grave estrés, dificultades para la audición, drogas psicoactivas, aislamiento...
- Attention: El paciente presta gran atención a las voces, interfiriendo en el pensamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Aleman A, et al. «Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry.» Clin. Psychopharmacol. Neurosci., nº 11 (2013): 53-59.
2. Allen P, Modinos Gemma, Hubl D, Shielsa G, Cachia A, Jardri R, Tomas P et al. «Neuroimaging Auditory Hallucinations in Schizophrenia: from

- Neuroanatomy to Neurochemistry and Beyond.» *Schizophrenia Bull*, april 2012.
3. Amminger GP, Harris MG, Conus O. «Treated incidence of first -episode psychoses in the catchment area EPPIC between 1997 and 2000.» *Acta Psychiatr Scand.*, nº 114 (2006): 337-345.
 4. Bartels-Velthis A, Jenner J, Van de Willige G, Van Os J. «Prevalence and correlates of auditory vocal hallucinations in middle childhood.» *The British Journal of Psychiatry* 196, nº 1 (2010): 41-46.
 5. Belmaker RH, Fleischman A. «Transcranial magnetic stimulation: a potential new frontier of psychiatry.» *Biol. Psychiatry*, nº 38 (1995): 419-21.
 6. Blanco-López MJ, Cudeiro J, Gago A. «A simple repeated rTMS protocol effectively removes auditory verbal hallucinations in a single patient study.» *Schizophrenia Research*, 2015.
 7. Bloch Y, Grisaru N, Harel EV, Beitler G, Faivel N, Ratzoni G et al. «Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression in adolescents: an open-label study.» *J. ECT*, nº 24 (2008): 156-159.
 8. Blom RM, Figeo M, Vulink N, Denys D. «Update on repetitive transcranial magnetic stimulation un obsessive-compulsive disorder: different targets.» *Curr. Psychiatry*, nº 13 (2011): 289-294.
 9. Bruckmann S, Hauk D, Roessner V, Resch F, Freitag CM et al. «Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder; new insights from electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation.» *Brain*, nº 135 (2012): 2215-2230.
 10. Buchmann J, Wolters A, Haessler F et al. «Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with deficit hiperactivity disorder (ADHD).» *Clin Neurophysiol.*, nº 114 (2003): 2036-2042.
 11. Cantello, R. «Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders.» *J. Clin Neurophysiol*, nº 19 (2002): 272-93.
 12. Cheung P, Schweitzer K, Crowley K, Tuckwell V. «Violence in schizophrenia: role of hallucinations and delusions.» *Schizophr. Res.* 26, nº 2-3 (1997): 181-190.
 13. Dan B, Christiaens F, Christophe C, Dachy B. «Transcranial magnetic stimulation and other evoked motor potentials in pediatric multiple sclerosis.» *Pediatr Neurol*, nº 22 (2000): 136-138.
 14. Demeulemeester M, Amad A, Bubrowszky M, Pins D, Thomas P et al. «What is the real effect of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry* .» nº 71 (2012): 5-16.
 15. Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. «Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations.» *Neuron*, nº 22 (1999): 615-21.
 16. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. «A Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia.» *Schizophr Res*, nº 108 (2009): 11-24.
 17. Garvey Ma, Gilbert DL. «Transcranial magnetic stimulation in children.» *Eur.J.Paediatr. Neurol*, nº 8 (2004): 7-19.
 18. Gilbert DL, Gravey MA, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann EM. «Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk?» *Neurophysiol*, nº 115 (2004): 1730-1739.
 19. Gilbert DL, Isaacs KM, Augusta M, Macneil LK, Mostofsky SH. «Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children.» *Neurology*, nº 76 (2011): 615-621.
 20. Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB. «Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS).» *Psychol Med*, nº 29 (1999): 879-89.
 21. Hallet, Mark. «TMS.» *Nature*, nº 406 (july 2000): 147-150.
 22. Hoffman RE, Boutros NH. «Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia.» *Lancet* 355, nº 9209 (2000): 1073-1075.
 23. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R et al. «Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations.» *Arc Gen Psychiatry* 60, nº 1 (2003): 49-56.
 24. Hoffman RE, Wu K, Pittman B, Cahill JD, Hawkins KA, Fernandez T. «Transcranial magnetic

- stimulation of Wernicke's and riagth homologous sites to curtail "voices": A randomized trial.» *Biol Psychiatry* 73, n° 10 (2013): 1008-1014.
25. Homan P, Kindler J, Dierks T. «Cerebral flood flow identifies responders to TMS.» *Transl Psychiatry* 2, n° 11 (Nov 2012): e189.
 26. Jardri R, Bartels-Velthuis AA, Debbané M, Jenner JA, Kelleher I et al. «From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents.» *Schizophrenia Bulletin*, 2014: 221-232.
 27. Jardri R, Bubrovsky M, Demeulemeester M et al. «Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat early-onset auditory hallucinations.» *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, n° 51 (2012): 947-949.
 28. Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y, Delmaire C, Delion P, Thomas P. «An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporoparietal rTMS.» *Molecular Psychiatry*, n° 12 (2007): 320-323.
 29. Jenner JA, Van de Willige G. «The Auditory Vocal Hallucination Rating Scale (AVHRS).» University of Groningen, 2002.
 30. Kelleher, I. «Auditory hallucinations in the population: what do they mean and what should we do about them?» *Acta Psychiatrica Scandinavica* 134, n° 1 (june 2016): 3-5.
 31. Kessler R, Amminger GP, Bedirhan T. «Age of onset of mental disorders: a review of recent literature.» *Current Opin Psychiatry* 20, n° 4 (2007): 359-364.
 32. Koops S, Van Dellen E, Schutte MJL, Nieuwdorp W, Neggers SFW, Sommer I. «Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for auditory verbal hallucinations: negative findings from a double-blind-randomized trial.» *Schizophrenia Bulletin*, July 2015.
 33. Lennox BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB. «The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia.» *Psychiatry Res Neuroimaging*, n° 100 (2000): 13-20.
 34. Loo C, MvFarquhar T, Walter G. «Transcranial magnetic stimulation in adolescent depression.» *Australas*, n° 14 (2006): 81-85.
 35. Marcsisin MJ, Rosenstock J, Gannon J. *Schizophrenia and related disorders*. Oxford, 2016.
 36. Marras A, Pallanti S. «Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pharmacoresistant nondelusional auditory verbal hallucinations in dementia.» *case reports in psychiatry*, 2013.
 37. Mayer G, Faivel N, Aviram S, Walter G, Bloch Y. «Repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: experience, knowledge and attitudes of recipients and their parents.» *J.ECT*, n° 76 (2012): 104-107.
 38. Mc Carthy-Jones S, Thomas N, Strauss C, Dodgson G, Jones N, Woods A, Brewin CR et al. «Better than mermaids and stray dogs? Subtyping auditory verbal hallucinations and its implications for research and practise.» *Schizophr Bull* 40, n° 4 (Jul 2014): S275-84.
 39. Mc Guire PK, Silberwig A, Wrigth I, Murray RM, Frackowiak RSJ, Frith CD. «The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations.» *Br J Psychiatry*, n° 169 (1996): 148-159.
 40. McGee R. «Hallucinations in nonpsychotic children.» *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry Rev*, n° 39 (2000): 121-13.
 41. Mertin P, Hartwig S. «Auditory hallucinations in non-psychotic children: diagnostic considerations.» *Child Adolesc Mental Health*, n° 9 (2004): 9-14.
 42. Nezu A, Kimura S, Takeshita S, Tanaka M. «Characteristic response to transcranial stimulation in Rett syndrome.» *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, n° 109 (1998): 100-103.
 43. Nezu A, Kimura S, Uehara S, Kobayashia T, Tanaka M, Saito K. «Magnetic stimulation of motor cortex in children: maturity of corticospinal pathway and problem of clinical application.» *Brain and Development* 19, n° 3 (April 1997): 176-180.
 44. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F et al. «Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression.» *The Lancet* 348, n° 9022 (July 1996): 233-237.
 45. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. «Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia:

- systematic review and meta-analysis.» *The British Journal of Psychiatry* 205, n° 2 (aug 2014): 88-94.
46. Rajapakse T, Kirton A. «non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions.» *Transl Neurosci* 4, n° 2 (Jun 2013).
47. Rosen C, Grossman L, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. «Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: A 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder.» *Psiquiatr Biol* 19, n° 4 (2012): 110-115.
48. Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. «Auditory hallucinations: a review of psychological treatments.» *Schizophr. Res* 32, n° 3 (1998): 137-150.
49. Sidhu K, Dickey TO. «Hallucinations in children: Diagnostic and treatment strategies.» *Current Psychiatry* 9, n° 10 (2010).
50. Slotema C, Blom J, Van Lutterveld R et al. «Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations.» *Biological psychiatry*, october 2013.
51. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. «Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month.» *Schizophr Res*, n° 142 (2012): 40-45.
52. Slotema, C, Blom J, Hoek H, Sommer I. «Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include rTMS? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders.» *The journal of clinical psychiatry* 71, n° 7 (2010): 873-884.
53. Stephane M, Hagen MC, Lee J T, Uecker J, Pardo P, Kuskowski M et al. «About the mechanisms of auditory verbal hallucinations: a positron emission tomographic study.» *J. Psychiatry Neurosci.*, n° 31 (2006): 396-405.
54. Vallejo-Ruiloba, J. *Introducción a la psicopatología y psiquiatría*. Barcelona: Masson, 1998.
55. Van Lutterveld R, Koops Sanne et al. «The effect of rTMS on auditory hallucinations: Clues from an EEG-rTMS study.» *Schizophrenia Research* 137, n° 1 (May 2012): 174-179.
56. Wall CA, Croarkin PE, Sim LA, Husain MM, Janicak PG, Kozel FA et al. «Adjunctive use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: a prospective, open pilot study.» *J. Clin. Psychiatry*, n° 72 (2011): 1263-1269.
57. Wang J, Yifeng XU. «Should rTMS be considered and effective adjunctive treatment for auditory hallucinations in patients with schizophrenia?» *Shanghai Archives of Psychiatry* 25, n° 4 (2013).
58. Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press, 2008.
59. Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. «TMS in the treatment of ADHD in adolescents and young adults: a pilot study.» *J. ECT*, n° 28 (2012): 98-103.
60. Yoshizumi T, Murase S, Honjo S, Kaneko H, Murakami T. «Hallucinatory experiences in a community sample of Japanese children.» *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, n° 43 (2004): 1030-1036.
61. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. «Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial stimulation.» *Am J Psychiatry*, n° 154 (1997): 1277-1284.