

Nuevas técnicas de neuroestimulación en las adicciones

New neurostimulation techniques in adicctions

MAURO GARCÍA-TORO*; MARGALIDA GILI**;
MIGUEL ROCA**

* Hospital Son Llàtzer. Servicio de Psiquiatría. Palma de Mallorca. España.

** Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS). Universitat de les Illes Balears (UIB). Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (redIAPP).

Enviar correspondencia a:

Mauro García-Toro.
Servicio de Psiquiatría. Hospital Son Llàtzer.
Ctra. de Manacor, Km 4. 07198 Palma de Mallorca.
Teléfono: 0034 871 202154. Fax: 0034 871 202354.
Email: mgarciat@hsl.es

RESUMEN

Las adicciones se asocian a modificaciones en los patrones de activación cerebral. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de neuroestimulación capaces de modificar la actividad de los circuitos cerebrales, y que se están explorando en el tratamiento de las adicciones. Las más importantes son la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT), la Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (ETCD), la Estimulación del Nervio Vago (ENV) y la Estimulación Cerebral Profunda (ECP). Los hallazgos publicados hasta ahora son aún insuficientes para proponerlas como alternativas terapéuticas en los trastornos por uso de sustancias.

Palabras clave: adicciones, técnicas de neuroestimulación, estimulación magnética transcraneal.

ABSTRACT

Addiction is associated with changes in brain activation patterns. In recent years new techniques of neurostimulation that can alter the activity of brain circuits have been developed, and are being explored in the treatment of addictions. The most important of these techniques are Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Transcranial Direct Electrical Stimulation (tDCS), Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Deep Brain Stimulation (DBS). The findings reported are clearly still insufficient for them to be considered as therapeutic alternatives in substance use disorders.

Key words: addictions, neurostimulation techniques, transcranial magnetic stimulation.

Las alteraciones en el balance de excitabilidad cortical se correlacionan con los déficits en el funcionamiento cerebral característicos de algunos trastornos psiquiátricos y neurológicos (García-Toro y Aguirre, 2007; Koenigs y Grafman, 2009). El consumo repetido de sustancias también puede modificar el balance entre neurotransmisores e inducir cambios a largo plazo de la excitabilidad cerebral (Feil y Zangen, 2010; Fitzgerald, Williams y Daskalakis, 2009; Nardone et al., 2010). Los patrones de neuroactivación resultantes encontrados en los distintos tipos de adicciones son muy variables, pero lo más común es encontrar una hipoactividad prefrontal asociada con una sobreactivación límbica (Barr, Fitzgerald, Farzan, George y Daskalakis, 2008; Fecteau, Fregni, Boggio, Camprodon y Pascual-Leone, 2010; Kähkönen, 2005). Este patrón de activación se ha correlacionado con un aumento del *craving*, una disminución del autocontrol conductual y un mayor riesgo de recaídas (Feil et al., 2010; Lorea, Tirapu, Landa y Lopez-Goñi 2008). Las técnicas de neuroestimulación cerebral son capaces de modificar los patrones de actividad cortical, aumentando por ejemplo la actividad prefrontal (Barr et al., 2008). También se ha descrito su capacidad para neutralizar actividad neuronal aberrante en áreas límbicas (De Ridder, Vanneste, Kovacs, Sunaert y Dom, 2011). Desde una perspectiva neurobiológica es probable que ayuden a controlar el *craving* y a reducir el consumo de sustancias de los pacientes, tal como han sugerido estudios preliminares (Forget, Pushparaj, Le Foll y Forget, 2010; de Ridder et al., 2011). Sin embargo, para poder considerarse una alternativa útil en la práctica clínica deben confirmar su índice terapéutico, su coste/efectividad y el perfil de pacientes que puede beneficiarse de cada una de estas técnicas. A continuación describimos estas nuevas técnicas de neuroestimulación y posteriormente abordamos la situación actual de su investigación en el campo de las adicciones.

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) tiene la capacidad de modificar la excitabilidad cortical de forma reversible, focal, no invasiva y relativamente indolora, aumentándola o disminuyendo la actividad en función de los parámetros de estimulación aplicados (Barr et al., 2008). La EMT de alta frecuencia ha resultado eficaz aplicada en áreas prefrontales dorsolaterales izquierdas en la Depresión Mayor, y por ello fue aprobada en el año 2008 para su uso clínico en pacientes que no habían respondido a un ensayo con psicofármacos antidepresivos (Malhi et al., 2006). Aplicando la EMT con parámetros distintos (baja frecuencia en área temporoparietal izquierda) hay indicios, no siempre coincidentes, de que pueda mejorar las alucinaciones auditivas de pacientes con Esquizofrenia que no responden a los antipsicóticos (García-Toro et al., 2009). También estas están siendo investigadas en otros trastornos mentales, con resultados alentadores en algunos casos, pero aún por confirmar (Malhi et al., 2006). La Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (ETCD) consiste en aplicar, mediante unos electrodos en la superficie del cráneo, un campo eléctrico de baja intensidad capaz modular la actividad cortical sin apenas molestias (Malhi et al., 2006; Moreines, McClintock y Holtzheimer, 2011). La Estimulación del Nervio Vago (ENV) consiste en conectar un electrodo alrededor del nervio vago y transmitir impulsos eléctricos de baja

frecuencia originados en un dispositivo que se implanta de forma subcutánea en el tórax (Malhi et al., 2006). Además de en la epilepsia refractaria, la FDA ha aprobado su indicación en la Depresión resistente en el 2005 (Moreines et al., 2006). En la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) los electrodos son implantados de forma estereotáctica en áreas cerebrales concretas en las que luego se estimulan eléctricamente a través de un dispositivo implantado subcutáneamente (Hall y Carter, 2011; Malhi et al., 2006). La ECP se usa en la enfermedad de Párkinson resistente a fármacos y se está estudiando su viabilidad en casos de Trastorno Obsesivo-compulsivo y Depresión Mayor muy graves y resistentes (Halpern et al., 2011; Luigjes et al., 2011)

Pasamos a sintetizar los hallazgos disponibles en el campo de las drogodependencias. Disponemos de estudios en animales, descripciones de casos en humanos y también de estudios con series cortas de pacientes con estas cuatro técnicas de neuroestimulación (EMT, EEDT, ENV y ECP). Así, la EMT parece capaz de aumentar la liberación de dopamina mesolímbica durante la abstinencia a heroína y cocaína en animales (Erhardt et al., 2004). También se ha comunicado que en ratas consumidoras crónicas de cocaína la EMT consigue disminuir su conducta de búsqueda de la sustancia (Feil et al., 2010). Por otro lado, hay algunos estudios controlados publicados en los que la EMT se muestra eficaz ayudando a los pacientes a disminuir el consumo de tabaco (Amiaz, Levy, Vainiger, Grunhaus y Zangen, 2009; Eichhammer et al., 2003). Además, se ha demostrado capaz de disminuir el *craving* en adictos a cocaína y al alcohol (Barr et al., 2008; Camprodon, Martínez-Raga, Alonso-Alonso, Shihy y Pascual-Leone, 2007; De Ridder et al., 2011; Mishra, Nizamie, Das y Praharaj, 2010). Por otro lado, es significativo que se haya publicado también que la EMT puede disminuir el *craving* a la comida en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (Uher et al., 2005; Van den Eynde et al., 2010). En cuanto a la EEDT, hay estudios en humanos que demuestran una reducción del *craving* en pacientes dependientes de alcohol y cocaína (Fecteau et al., 2010; Feil et al., 2010). Por lo que respecta a la ENV, podría disminuir la conducta de búsqueda de heroína en ratas dependientes a esta sustancia, sugiriendo la posibilidad de que sea útil en humanos adictos (Liu et al., 2011). La implantación de ECP a pacientes neurológicos y psiquiátricos se ha descrito en varios casos de resolución espontánea de conductas adictivas previas (Kuhn et al., 2009a). También se han hecho estudios en animales alentadores, así como probado su uso en casos aislados de pacientes especialmente refractarios (Kuhn et al., 2011b). En general se considera que ha llegado el momento de iniciar ensayos clínicos controlados en pacientes adictos con ECP, aunque con algunas discrepancias (Halpern et al., 2011; Hall et al., 2011; Khun et al., 2011b; Vorspan, Mallet, Corvol, Pelissolo y Lépine, 2011; Luigjes et al., 2011). Además de los lógicos argumentos éticos, técnicos y clínicos se han abordado también aspectos de coste-efectividad a través de estudios farmacoeconómicos utilizando la terapia de mantenimiento con metadona como comparador en el paciente adicto a opiáceos de mala evolución (Halpern et al., 2011; Luigjes et al., 2011; Stephen et al., 2011).

Otra técnica de neuroestimulación que se ha usado en las adicciones es la Terapia Electroconvulsiva (TEC). Como es sabido, consiste en aplicar una corriente eléctrica en el cerebro de un paciente para inducir una crisis tónico-clónica. Evidentemente no es nueva, y en los más de 70 años que lleva practicándose han sido muchas las vicisitudes que ha atravesado su empleo, incluyendo periodos de uso excesivo o injustificado, lo que llegó a estigmatizar esta técnica. Aún así, la TEC sigue vigente como alternativa terapéutica en psiquiatría, porque ha demostrado claramente su efectividad en algunos trastornos mentales cuando fallan otras estrategias, por ejemplo en Depresiones graves con riesgo de muerte por suicidio o desnutrición. Sin embargo, han cambiado mucho sus condiciones de aplicación respecto a la situación inicial. Ahora sería inaceptable llevarla a cabo si el paciente no otorga previamente su consentimiento informado y no se realiza con monitorización, anestesia y relajación muscular. Esta exigente forma de aplicación junto con sus efectos secundarios cognitivos, tan habituales como transitorios, hacen que no sea en la práctica clínica un tratamiento de primera elección. Como decíamos antes, también en el campo de las adicciones se estudió su posible utilidad en los comienzos de su desarrollo llegando a recomendarse de forma entusiasta, pero nunca se llegó a demostrar fehacientemente que sus presuntas ventajas compensaran sus inconvenientes (Roper, 1966). Sin embargo, hay pruebas de que se sigue usando la TEC en algunos países en personas adictas, y por tanto sin respaldo científico (Nelson, 2005).

Finalmente, es necesario destacar que los escasos estudios controlados disponibles de las nuevas técnicas de neuroestimulación en las adicciones tienen bastantes lagunas metodológicas, como el difícil control del efecto placebo (Malhi et al., 2006; Trafton, 2010). Por otro lado, se han evidenciado mejoras solo parciales y transitorias en las conductas adictivas (Amiaz et al., 2009; Hall et al., 2011). Tampoco hay que olvidar que estas técnicas están todavía intentando depurar su metodología de aplicación y que, a fecha de hoy, tienen cada una de ellas problemas de tolerancia y seguridad, lógicamente mucho mayores en la medida en que son más invasivas (Moreines et al., 2011; Luigjes et al., 2011). Además, la neuroestimulación puede inducir a personas desinformadas la falsa creencia de que con ella el tratamiento exitoso de las adicciones será posible con actitud pasiva y sin esfuerzo del paciente, algo que en ningún caso señalan los estudios disponibles. Otra creencia errónea que esta investigación biomédica podría suscitar es que los aspectos psicosociales serían secundarios para explicar los factores de riesgo y planificar el tratamiento de las adicciones (Buchman, Skinner y Illes, 2010). Muy al contrario, cada vez existen más pruebas científicas de que en el tratamiento de las adicciones, como ocurre en la práctica totalidad de los trastornos mentales, el mejor abordaje es aquel que integra de forma coherente y coordinada aquellos tratamientos disponibles, sean de corte biomédico o psicosocial, siempre que hayan demostrado un adecuado índice terapéutico para cada perfil de paciente (Buchman et al., 2010; Ruiz et al., 2010; Trujols et al., 2007). En nuestra opinión, si alguna de las técnicas de neuroestimulación

descritas llega en los próximos años a conquistar un lugar en la terapéutica de las adicciones, será en casos muy seleccionados, como terapia coadyuvante a los tratamientos de primera elección, o cuando estos hayan fracasado. En cualquier caso, parece evidente la necesidad de estimular investigaciones rigurosas en este ámbito para poder despejar cuanto antes los interrogantes que continúan abiertos.

Referencias

- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L. y Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, *104*, 653-60.
- Barr, M. S., Fitzgerald, P.B., Farzan, F., George, T.P. y Daskalakis, Z. J. (2008). Transcranial magnetic stimulation to understand the pathophysiology and treatment of substance use disorders. *Current Drug Abuse Reviews*, *1*, 328-39.
- Buchman, D. Z., Skinner, W. y Illes, J. (2010). Negotiating the Relationship Between Addiction, Ethics, and Brain Science. *AJOB Neuroscience*, *1*, 36-45.
- Camprodón, J. A., Martínez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M. C. y Pascual-Leone, A. (2007). One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug and Alcohol Dependence*, *86*, 91-4.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Kovacs, S., Snaert, S. y Dom, G. (2011). Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. *Neuroscience Letters*, *27*, 5-10.
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N. y Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 951-3.
- Erhardt, A., Sillaber, I., Welt, T., Müller, M. B., Singewald, N. y Keck, M. E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the nucleus accumbens shell of morphine-sensitized rats during abstinence. *Neuropsychopharmacology*, *29*, 2074-80.
- Fecteau, S., Fregni, F., Boggio, P. S., Camprodón, J. A. y Pascual-Leone, A. (2010). Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. *Substance Use & Misuse*, *45*, 1766-86.
- Feil, J. y Zangen, A. (2010). Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*, 559-74.
- Fitzgerald, P.B., Williams, S. y Daskalakis, Z.J. (2009). A transcranial magnetic stimulation study of the effects of cannabis use on motor cortical inhibition and excitability. *Neuropsychopharmacology*, *34*, 2368-75.
- Forget, B., Pushparaj, A. y Le Foll, B. (2010). Granular insular cortex inactivation as a novel therapeutic strategy for nicotine addiction. *Biological Psychiatry*, *1*, 265-71.
- García-Toro, M., Vázquez, M. J., Quevedo, B. C., Martínez, M. C., Beltrán, T. J. y Herrera, B. M. (2009). Transcranial magnetic stimulation, tinnitus and auditory hallucinations. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *37*, 54-6.

- García-Toro, M. y Aguirre, I. (2007). Biopsychosocial model in Depression revisited. *Medical Hypotheses*, *68*, 683-91.
- Hall, W. y Carter, A. (2011). Is deep brain stimulation a prospective "cure" for addiction? *F1000 Medicine Reports*, *1*, 3-4.
- Halpern, C. H., Torres, N., Hurtig, H. I., Wolf, J. A., Stephen, J., Oh, M. y Baltuch, G. H. (2011). Expanding applications of deep brain stimulation: a potential therapeutic role in obesity and addiction management. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, *Oct 7*.
- Kähkönen, S. (2005). MEG and TMS combined with EEG for mapping alcohol effects. *Alcohol*, *37*, 129-33.
- Koenigs, M. y Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioral and Brain Research*, *201*, 239-43.
- Kuhn, J., Gründler, T. O., Bauer, R., Huff, W., Fischer, A. G.,... Sturm, V. (2011). Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addiction Biology*, *16*, 620-3. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00337.x.
- Kuhn, J., Möller, M., Müller, U., Bogerts, B., Mann, K. y Gründler, T. O. (2011). Deep brain stimulation for the treatment of addiction. *Addiction*, *106*, 1536-7. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03452.x.
- Liu, H., Liu, Y., Yu, J., Lai, M., Zhu, H., Sun, A.,... Zhou, W. (2011). Vagus nerve stimulation inhibits heroin-seeking behavior induced by heroin priming or heroin-associated cues in rats. *Neuroscience Letters*, *494*, 70-4.
- Lorea, I., Tirapu, J., Landa, N. y Lopez-Goñi, J. J. (2005). Deshabitación de drogas y funcionamiento cerebral: una visión integradora. *Adicciones*, *17*, 121-129.
- Luigjes, J., van den Brink, W., Feenstra, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R., Schippers, R y Denys, D. (2011). Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Molecular Psychiatry*, *Sep 20*. doi: 10.1038/mp.2011.114
- Malhi, G. S., Loo, C., Cahill, C. M., Lagopoulos, J., Mitchell, P. y Sachdev, P. (2006). "Getting physical": the management of neuropsychiatric disorders using novel physical treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *2*, 165-79.
- Mishra, B. R., Nizamie, S. H., Das, B. y Praharaj, S. K. (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. *Addiction*, *105*, 49-55.
- Moreines, J. L., McClintock, S. M. y Holtzheimer, P. E. (2011). Neuropsychologic effects of neuromodulation techniques for treatment-resistant depression: a review. *Brain Stimulation*, *4*, 17-27.
- Nardone, R., Bergmann, J., Kronbichler, M., Caleri, F., Lochner, P., Tezzon, F. y Golaszewski, S. (2010). Altered motor cortex excitability to magnetic stimulation in alcohol withdrawal syndrome. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, *34*, 628-32.
- Nelson, A. I. (2005). A national survey of electroconvulsive therapy use in the Russian Federation. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, *21*, 151-7.
- Roper, P. (1966). Drug addiction, psychotic illness and brain self-stimulation: effective treatment and explanatory hypothesis. *Canadian Medical Association Journal*, *95*, 1080-1086.
- Ruiz, J. M., Pedrero, E. J., Olivar, A., Llanero, M., Rojo, G. y Puerta, C. (2010). Personality and frontal symptomatology in addicts and nonclinical population: toward a neuropsychology of personality. *Adicciones*, *3*, 233-43.
- Stephen, J. H., Halpern, C. H., Barrios, C. J., Balmuri, U., Pisapia, J. M., Wolf, J. A. y Stein, S. C. (2011). Deep Brain Stimulation compared with methadone maintenance for the treatment of heroin dependence: a threshold and cost-effectiveness analysis. *Addiction*, *Sep 15*. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03656.x.
- Trafton, J. A. (2010). Commentary on Mishra et al. (2010): transcranial magnetic stimulation effects on craving: impressive therapy or therapeutic impressions? *Addiction*, *105*, 56.
- Trujols, J., Luquero, E., Siñol, N., Bañuls, E., Tejero, A., Batlle, F. y Perez de Los Cobos, J. (2007). Cognitive-behavioral therapy for the treatment of cocaine dependence. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *35*, 190-8.
- Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S.V., Treasure, J., Campbell, I.C.,... Schmidt, U. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biological Psychiatry*, *58*, 840-2.
- Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W.,... Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biological Psychiatry*, *15*, 793-5.
- Vorspan, F., Mallet, L., Corvol, J.C., Pelissolo, A. y Lépine, J.P. (2011). Treating addictions with deep brain stimulation is premature but well-controlled clinical trials should be performed. *Addiction*, *106*, 1535-6. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03450.x