

Estimulación magnética transcraneal para el tratamiento del tabaquismo: Una revisión sistemática.

Trabajo Final de Máster en Neuropsicología

Autor: Pablo Vázquez Beceiro

Directora: Raquel Viejo Sobera

4 de julio de 2018



Resumen

El tabaquismo es una de las adicciones más persistentes hoy día, pero los tratamientos más habituales tienen tasas de éxito bajas, por ello es importante explorar nuevas opciones terapéuticas para combatirla. Una de ellas es la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT), que ha comenzado a emplearse en las últimas décadas. En esta revisión sistemática se recoge la evidencia existente y se analiza la efectividad del uso de la EMT como herramienta terapéutica en adicción a la nicotina. De los 430 documentos encontrados, se seleccionaron y analizaron trece estudios experimentales en inglés y en español obtenidos de las bases de datos Medline, Scopus y Web of Science. De cada uno de ellos se extrajo información sobre los parámetros de estimulación, el tipo de estudio y los resultados. La mayoría de los estudios evaluaban el *craving*, o ansiedad por fumar, como medida central. En el 92% el área estimulada fue la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL). Los resultados apuntan a que la estimulación a alta frecuencia con al menos 1000 pulsos en una sesión es eficaz para reducir el *craving*. Aunque a mayor número de sesiones (aproximadamente 10) y menor número de pulsos (entre 360 y 900), los efectos parecen ser más duraderos. Las principales limitaciones de esta revisión están relacionadas con la heterogeneidad de la metodología empleada que limita la comparación entre estudios y la posible presencia de un sesgo de publicación. La EMT debería tenerse en cuenta en el tratamiento del tabaquismo por su alto grado de eficacia.

Palabras clave

Adicción, *craving*, Estimulación Magnética Transcraneal, EMT, fumar, nicotina, tabaquismo.

Abstract

Tabaquism is nowadays one of the most persistent addictions, but the most common treatments have low success rates. Thus, it is important to explore new therapeutic options to fight against it. One of them is the Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), which has been used in the last 20 years. In this systematic review, we collected the existing evidence and analyzed the effectiveness of the TMS as a therapeutic tool to treat nicotine addiction. From the 430 registers found, in English and Spanish, in Medline, Scopus, and Web of Science databases, 13 experimental studies were selected and analyzed. For each study, information about the stimulation parameters, the type of study, and the outcomes were extracted. Most studies evaluated the craving as the main outcome. The stimulated area was the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in 92% of them. The main results suggest that high-frequency stimulation with at least 1000 pulses in one session is effective to reduce craving. In addition, the greater the number of sessions (approximately 10) and the smaller the number of pulses (between 360 and 90), the more permanent the effects seem to be. The main limitations of this review are related to the heterogeneity of the methodology that limits the comparison between studies, and the possible presence of publication bias. Given the promising results found in most of the studies, TMS should be taken into account in the treatment of smoking.

Keywords

Addiction, craving, nicotine, Transcranial Magnetic stimulation, TMS, tabaquism, smoke.

Índice

<i>Resumen</i>	3
<i>Abstract</i>	4
<i>Índice</i>	5
1. <i>Introducción</i>	6
2. <i>Métodos</i>	8
3. <i>Resultados</i>	10
4. <i>Discusión</i>	16
5. <i>Referencias bibliográficas</i>	21

1. Introducción

El tabaquismo es una de las adicciones más prevalentes y persistentes de nuestro tiempo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que siete millones de muertes al año son causadas por el tabaquismo (World Health Organization, 2017). El consumo de tabaco es un factor de riesgo de hasta treinta enfermedades distintas, especialmente las que afectan al corazón, hígado y pulmones. Un consumo continuado del tabaco puede derivar en cánceres de esófago, pulmón y estómago (entre otros), y/o enfermedades crónicas como accidentes cerebrovasculares, cardiopatías, neumonías o enfermedades pulmonares (Dirección General de Salud Pública y Drogodependencias, 2014). La OMS (2017) define al tabaco «como la principal causa en el mundo de muerte evitable» y la Dirección General de Salud Pública (2017) afirma que estas enfermedades pueden ser prevenidas, retrasadas o mitigadas si se deja de fumar. El tabaquismo es, por tanto, un asunto de salud pública global por lo que es necesario encontrar nuevas y efectivas estrategias para ayudar a los fumadores a lograr la abstinencia (Li, Du, et al., 2017).

La dependencia, asociada al consumo crónico de una sustancia, produce en el sujeto problemas de salud, además de complicar su tratamiento. En el tabaquismo, el deseo de volver a fumar aparece pasadas unas horas desde el último consumo y el síndrome de abstinencia se produce a las dos horas del último cigarrillo, alcanzando su máximo a las 24-48 horas (Rubio Valladolid, Jiménez Arriero, Palomo, Rodríguez Jiménez, & Agüera Ortiz, 2015). El humo del tabaco está compuesto por alquitranes, monóxido de carbono y nicotina (Dirección General de Salud Pública, 2017), siendo, esta última, responsable de la adicción. La nicotina estimula las neuronas dopaminérgicas que forman parte del sistema de recompensa. Su estimulación continuada por el consumo de la nicotina produce una hipertrofia de la conexión entre la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y el estriado (núcleo *accumbens*), de forma que las motivaciones se acaban convirtiendo en conductas de aproximación y hábitos (Rubio Valladolid et al., 2015). Esto produce el refuerzo, que caracteriza a cualquier adicción. Así, abandonar el hábito tabáquico puede ser muy complicado, y hasta imposible, y los fumadores que desean hacerlo necesitan ayuda para lograrlo.

El tratamiento del tabaquismo es muy variopinto e incluye desde tratamientos farmacológicos a terapia cognitivo-conductual. Dentro del tratamiento farmacológico destaca el tratamiento de sustitución de la nicotina (TSN), el Bupropión y la Vareniclina, como fármacos de primera elección (Dirección General de Salud Pública, 2017). Sin embargo, el éxito a largo plazo es relativamente bajo, con una tasa de abstinencia de 6 meses que oscila entre el 19% y el 33%, (Agency for Healthcare Research and Quality, 2008). Por ello, en los últimos años se ha comenzado a estudiar la aplicación de técnicas de estimulación cerebral no invasiva en el terreno del tratamiento de las adicciones en general, y del tabaquismo en particular, con resultados prometedores (Feil & Zangen, 2010).

Una de las técnicas más utilizadas es la estimulación magnética transcraneal (EMT). La EMT es una técnica novedosa que constituye un método único en el estudio de las relaciones conducta-cerebro (Hallett, 2000), y se emplea tanto como herramienta de investigación como de intervención terapéutica (Li, Du, et al., 2017). Esta técnica se basa en la inducción de un campo electromagnético mediante la conducción de electricidad en una bobina de cobre. El campo electromagnético pasan a través del cuero cabelludo y el cráneo sin atenuarse, induciendo una corriente eléctrica en el cerebro que permite despolarizar axones superficiales y activar redes neuronales (Lefaucheur et al., 2014). La EMT puede así modular la excitabilidad de las neuronas corticales y favorecer la plasticidad cerebral para promover cambios permanentes en circuitos neurales que pueden estar alterados, como en el caso de la adicción.

De hecho, en el mismo terreno de las adicciones, el uso de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr, múltiples impulsos producidos consecutivamente) puede producir efectos duraderos en la excitabilidad neuronal (Lefaucheur et al., 2014; Pell, Roth, & Zangen, 2011). Por ejemplo, en una revisión en la que se evaluó la efectividad de la EMT como herramienta terapéutica para las adicciones a sustancias, se arrojaron resultados positivos en términos de ansia por fumar, o *craving* en inglés, y consumo reducido en tabaquismo (Gorelick, Zangen, & George, 2014).

Aunque los resultados señalados son prometedores, la evidencia científica que permita establecer un protocolo eficaz y seguro para el tratamiento de la adicción al tabaco es aún escasa. Por ello, en el presente trabajo se realizará una revisión sistemática para recoger la evidencia existente hasta la fecha. Esto nos permitirá conocer en qué punto se hallan las líneas de investigación actuales, con el objetivo final de poder determinar si la EMT es una herramienta eficaz para el tratamiento de la adicción a la nicotina y cuáles son los parámetros más adecuados para su aplicación.

2. Métodos

Para cumplir con los objetivos propuestos, la búsqueda de información y revisión sistemática se ha llevado a cabo siguiendo las pautas y recomendaciones contenidas en la declaración PRISMA (Liberati et al., 2009).

Los criterios de inclusión de los estudios se basaron en el acrónimo PICO, siendo los pacientes personas con tabaquismo o adicción a la nicotina, la intervención debía basarse en el uso de la estimulación magnética transcraneal, la comparación debía realizarse con otras intervenciones o con sujetos que no hubiesen sido partícipes de ninguna otra intervención (grupo control) y el resultado evaluado los cambios en el ansia por fumar (*craving*) y la abstinencia.

Para realizar la búsqueda de literatura se emplearon las bases de datos de Medline, Scopus y Web of Science (fecha de la última búsqueda: 10 de abril de 2018). Las palabras clave que se emplearon para la búsqueda fueron clasificadas en dos grupos. El primero hacía referencia a la adicción en relación a la sustancia: *tobacco*, *nicotine*, *cigarette*, *smok** (el truncamiento se añadió para que la base de datos incluyera todas las variantes semánticas de la palabra) y en relación a la conducta: *craving*, *addictive behavior*, *impuls** (también con truncamiento), "*self control*", "*smoking cessation*". El segundo gran grupo hacía referencia a las técnicas empleadas en el tratamiento y estaba formado por los siguientes términos: *tms*, *rtms*, "*magnetic stimulation*", "*transcranial magnetic stimulation*". El resultado final de la conjugación con operadores booleanos de todos estos términos es la siguiente sintaxis:

```
(((((tobacco) OR nicotine) OR cigarette) OR smok*)) AND ((((((addiction) OR craving) OR addictive behavior) OR impuls*) OR "self control") OR "smoking cessation")) AND (((tms) OR rtms) OR "magnetic stimulation") OR "transcranial magnetic stimulation")
```

La misma sintaxis se empleó para realizar las búsquedas en las tres bases de datos anteriormente señaladas. Se limitó la búsqueda a artículos publicados en inglés o en español. Los resultados obtenidos a partir de las tres búsquedas fueron combinados en una hoja de cálculo en la que se procedió a la meticulosa eliminación de duplicados. A partir de este punto se aplicaron los siguientes criterios generales de exclusión para la selección de los artículos relevantes: (1) artículos que no estuvieran escritos en los idiomas ya señalados (inglés o español); (2) estudios no experimentales, categoría dentro de la cual se incluyeron no solo revisiones sistemáticas o metaanálisis, sino también libros, capítulos de libro y comentarios; (3) artículos que no incluyeran participantes humanos sanos; (4) artículos en los que la EMT no se empleara como tratamiento; y (5) artículos que no evaluaban la reducción del consumo de nicotina o el *craving*. Después de la primera selección de estudios se realizó la lectura del texto completo de los restantes. Proceso tras el cual se realizó una segunda selección utilizando los mismos criterios. Dos de los artículos seleccionados presentaban los mismos datos procedentes de un solo estudio por lo que sólo uno de ellos fue incluido

en la síntesis cualitativa. Las dudas acerca de la inclusión de los estudios en base a los criterios mencionados fueron resueltas con la ayuda de la directora del trabajo.

Una vez seleccionados los artículos que serían incluidos en la revisión sistemática, se elaboró una tabla estructurada en una nueva hoja de cálculo en la que se extrajo la información relevante de cada una de las publicaciones seleccionadas de cara a la evaluación de los resultados. En ella se incluyeron los siguientes datos: (1) el tamaño de la muestra; (2) tipo de diseño empleado en el estudio; (3) el número de sesiones y condición experimental y la frecuencia; (4) el número de pulsos en cada condición; (5) las características de la bobina y localización de la estimulación; y (6) los resultados principales.

Para la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios seleccionados se empleó el método descrito en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* (Higgins & Green, 2011). Se valoraron los sesgos de selección, dentro de los cuales se evaluó la generación de la secuencia aleatorizada y la ocultación de la asignación; el sesgo de realización, del que se evaluó el cegamiento de los participantes y del personal y el cegamiento de los evaluadores; el sesgo de detección; el sesgo de desgaste, manejo de los datos de resultado incompletos, a corto y a largo plazo; y el sesgo de notificación. Se evaluó cada uno de ellos por separado otorgándoles los valores de “Bajo riesgo”, “Alto riesgo” o “Riesgo poco claro” de sesgo.

3. Resultados

Un total de 13 estudios fueron seleccionados para la inclusión en la presente revisión sistemática. El total de los estudios obtenidos de las búsquedas en las tres bases de datos tras haber eliminado los duplicados fue de 313. En la **Figura 1**, que corresponde al diagrama de flujo, se puede observar el proceso de selección de los estudios. De cada uno de los seleccionados se obtuvo el archivo correspondiente y se procedió a su lectura y análisis.

En la **Tabla 1** se encuentra la síntesis de información cualitativa extraída de cada uno de los estudios seleccionados (autores y año, tamaño de la muestra, tipo de diseño empleado, parámetros de estimulación de EMT, tipo de bobina, localización de la estimulación y un resumen de los resultados más importantes). El aspecto más evaluado fue el *craving*, presente en un 84,61% de los estudios. Cuatro de los artículos evaluaron además la abstinencia (Dinur-Klein et al., 2014; Sheffer et al., 2018; Trojak et al., 2015) y 3 el consumo de cigarrillos (Amiaz, Levy, Vainiger, Grunhaus, & Zangen, 2009; Dinur-Klein et al., 2014; Eichhammer et al., 2003). Tan solo 2 estudios evaluaron las implicaciones en la dependencia (Amiaz et al., 2009; Dinur-Klein et al., 2014). Como se puede observar en la **Tabla 1**, el 90% de los estudios aplicaron la EMTr sobre la CPFDL. Con respecto al tipo de diseño escogido, del total de los estudios analizados, siete han escogido un diseño intersujeto (cruzado) y el resto intrasujeto. El tipo de bobina más comúnmente empleado, en el 69,23% de los casos, fue la de figura de ocho (*figure-8 coil*). El estudio de Dinur-Klein y colaboradores (2014) empleó una bobina en H, que proporciona una estimulación simultánea en todas las áreas sobre la que se sitúa. Dos estudios emplean modelos de bobina NeuroStar de Neuronetics (Li et al., 2013; Rose et al., 2011), cuyos efectos son muy similares a los de figura de 8 (Deng, Lisanby, & Peterchev, 2013). Finalmente, uno de los artículos no especifica el tipo de bobina empleada (Sheffer et al., 2013). Se ha intentado establecer contacto con los autores para solucionar esta y otras cuestiones que no nombran los investigadores en los artículos y que se consideran importantes para la presente revisión sistemática, como fue el tipo de bobina empleada y los parámetros de estimulación. Solamente se ha recibido respuesta de Kozak *et al.* (2018).

El análisis del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios seleccionados, tal y como se señaló en el apartado de la metodología, y siguiendo las pautas descritas en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* (Higgins & Green, 2011), puede verse en la **Figura 2**. El aspecto en el que se contempló mayor riesgo fue en el manejo de los resultados a largo plazo, que corresponde al sesgo de desgaste. El cegamiento de los evaluadores a los resultados también presenta alto riesgo de sesgo. De los 13 artículos analizados, 3 no presentan ningún tipo de riesgo (Amiaz et al., 2009; Dinur-Klein et al., 2014; Trojak et al., 2015). Además, la mayoría de los estudios emplearon la técnica de enmascaramiento del doble ciego, en la cual participantes y evaluadores desconocían el tipo de estimulación por la que estaban pasando.

Únicamente los estudios liderados por Flores-Leal (2016), Hayashi (2013), los dos del grupo de Li (Li et al., 2013; Li, Du, et al., 2017) y Sheffer (2013) emplearon el simple ciego, ocultando las condiciones de estimulación al participante, pero no a quien aplicaba la estimulación ni a los evaluadores. Los estudios de Pripfl *et al.* (2014) y Rose *et al.* (2011), o no emplearon enmascaramiento, o simplemente no lo reflejaron.

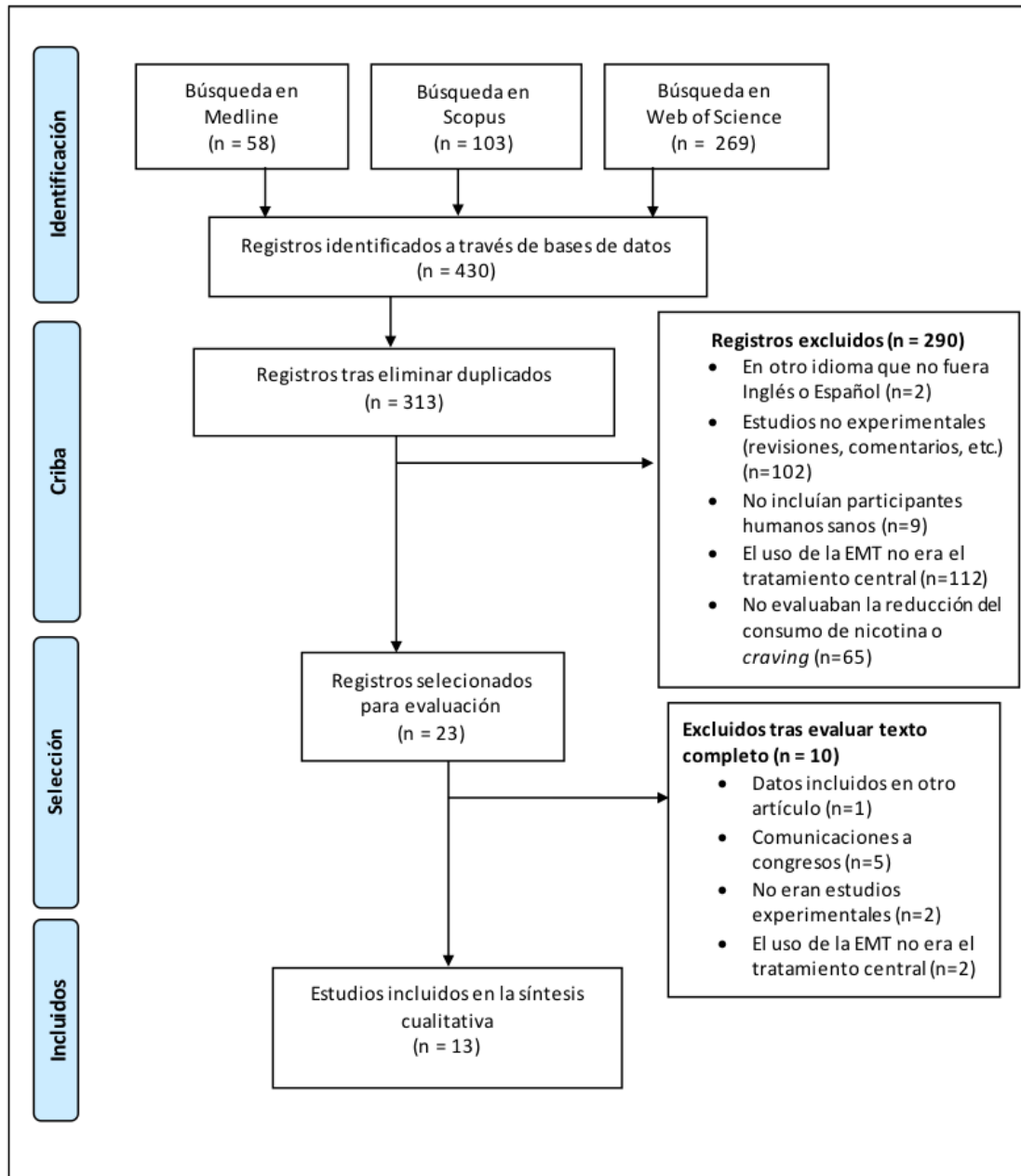


Figura 1 | Diagrama de flujo de la selección de estudios.

Tabla 1 | Resumen cualitativo de los estudios seleccionados sobre EMT y tabaquismo.

Autor y (año)	Muestra	Diseño (grupo x condición)	# de sesiones, condición experimental y frecuencia	Frecuencia y # de pulsos	Localización y Bobina	Resultados
Amiaz <i>et al.</i> (2009)	N= 48	Cruzado 2x2	10 activas a 10Hz o 10 sham (bobina sham)	100% rMT 1000 pulsos	CPFDL izquierda (5 cm anterior a MT) <i>Double 70-mm (Figure-8) coil</i>	▼ Craving (tras 10 sesiones) ▼ Consumo de cigarrillos ▼ Dependencia
Dinur-Klein <i>et al.</i> (2014)	N = 115	Cruzado 3x3	13 activas a 1 HZ o 13 activas a 10 HZ o sham (bobina sham)	120% rMT 10 Hz: 990 pulsos 1 Hz: 600 pulsos	CPFDL e Ínsula bilateralmente (6 cm anterior a MT) <i>H-coil</i>	= Craving (en 3 condiciones) ▼ Consumo de cigarrillos (a 10 Hz) ▼ Dependencia (a 10 Hz + imágenes elicitoras) ▼ Niveles de Cotinina (a 10 Hz + imágenes elicitoras) ▲ Abstinencia (a 10Hz)
Eichhammer <i>et al.</i> (2003)	N=14	Cruzado 2x2	2 activas a 20 Hz o 2 sham (bobina sham)	90% rMT 1000 pulsos	CPFDL izquierda (5 cm anterior a MT) <i>Figure-8 coil</i>	= Craving ▼ Consumo de cigarrillos
Flores-Leal <i>et al.</i> (2016)	N=10	Cruzado 2x2	1 pretratamiento de imprimación a 6 Hz + 1 activa a 1 Hz o 1 sham (bobina a 90 grados)	Priming: 90% rMT 600 pulsos Activa: 115% rMT 1200 pulsos	CPFDL izquierda (F3) <i>Figure-8 coil</i>	▼ Craving = Consumo de cigarrillos
Hayashi <i>et al.</i> (2013)	N=10	Intrasujeto 1x2	4 activas a 1 Hz y 4 sham (bobina a 90 grados)	59% rMT 1800 pulsos	CPFDL izquierda Coordenadas del MNI: x, y, z = -30, 36, 42 mm <i>Figure-8 coil</i>	▼ Craving asociado a la desactivación "del córtex del cíngulo anterior (dependiente de la CPFDL)" = Craving asociado con "la CPFDL izquierda"
Kozak <i>et al.</i> (2018)	N=13 SZ & N=14 controles sanos	Intrasujeto (controles) 1x2	6 activas a 20 Hz y 6 sham (bobina a 90 grados)	90% rMT 600 pulsos	CPFDL izquierdo y derecho (Neuronavegación) <i>Figure-8 coil</i>	= Craving (ambos grupos) = Abstinencia (ambos grupos)

Autor y (año)	Muestra	Diseño (grupo x condición)	# de sesiones, condición experimental y frecuencia	Frecuencia y # de pulsos	Localización y Bobina	Resultados
Li <i>et al.</i> (2013)	N=16	Cruzado 2x2	1 activa 10 Hz o 1 sham (bobina sham)	100% rMT 3000 pulsos	CPFDL izquierda (6 cm anterior a MT) Neuronetics Model 3600 solid focal coil	▼ Craving (en 1 sola sesión)
Li, Sahlem <i>et al.</i> (2017)*	N= 10	Cruzado 2x2	1 activa a 10 Hz o 1 sham (Bobina sham y electrodos que simulan la estimulación)	100% rMT 3000 pulsos	CPFDL izquierda (6 cm anterior a MT) <i>Figure-8 coil</i>	▼ actividad cerebral en los circuitos de recompensa que correlaciona con ▼ craving
Pripfl <i>et al.</i> (2014)	N=11	Intrasujeto 1x2	1 activa a 10 Hz (verum) y 1 sham (estimulación sobre vertex)	90% rMT 1200 pulsos	CPFDL izquierda (Brainsight: «cerca de F5») <i>Figure-8 coil</i>	▼ Craving
Rose <i>et al.</i> (2011)	N=15	Intrasujeto 1x3	1 activa a 10 Hz y 1 activa a 1Hz y 1 MOC 1Hz (control)	90% of rMT 1 Hz: 450 pulsos; 10Hz: 4500 pulsos.	GFS bilateral y MOC (control) (FPz) <i>Neuronetics Model 2100 CRS rTMS stimulation system</i>	▼ Craving (sin presentación de imágenes neutras): a 10Hz en GFS ▲ Craving (con presentación de imágenes elicitoras): a 10 Hz en GFS
Sheffer <i>et al.</i> (2013)	N= 66	Intrasujeto 1x3	1 activa a 20Hz y 1 activa 10Hz y 1 sham (10 Hz amperaje promedio de 5.5mA)	110% rMT 900 pulsos	CPFDL izquierda (6cm anterior al MT) <i>Bobina no especificada</i>	= Consumo de cigarrillos (tanto en el grupo de sujetos que querían dejar de fumar como en el grupo de los que no) ▼ “demora de la recompensa” (impulsividad) (sham > 10Hz > 20Hz)

Autor y (año)	Muestra	Diseño (grupo x condición)	# de sesiones, condición experimental y frecuencia	Frecuencia y # de pulsos	Localización y Bobina	Resultados
Sheffer <i>et al.</i> (2018)	N= 29	Cruzado 2x2	8 sesiones de activa a 20 Hz o 8 de sham (bobina sham)	110% rMT 900 pulsos	CPFDL izquierda (6cm anterior al MT; F3) <i>Figure-8 coil</i>	8 sesiones de EMTr combinadas con un programa de autoayuda basado en la evidencia: ▼ riesgo de recaída ▼ “demora de la recompensa” (impulsividad) ▲ abstinencia
Trojak <i>et al.</i> (2015)	N=37	Cruzado 2x2	10 activas a 1Hz o 10 sham (bobina sham)	120% rMT 360 pulsos	CPFDL derecha (Resonancia magéntica+neuronavegación; unión Brodmann 9 y 46) <i>Figure-8 coil</i>	EMTr combinada con tratamientos de reemplazo de la nicotina: ▲ abstinencia ▼ Craving (en activa tras 2 semanas)

CPF DL, Corteza Prefrontal Dorsolateral; EMTr, Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva; GFS, Giro Frontal Superior; mA, mili-Amperios; MNI; Montreal Neurological Institute; MOC, Córtex Motor; MT, Umbral Motor: “hot-spot” o punto de la corteza motora (M1) en el que se ha localizado el umbral motor de la mano (intensidad mínima de la máquina de EMT necesaria para producir un efecto sobre la corteza); PFC, Cortex Prefrontal; rMT, Umbral Motor en reposo; SZ, Esquizofrenia. El artículo marcado con asterisco (*) corresponde a un estudio que fue publicado dos veces como estudios independientes (Li, Du, et al., 2017; Li, Sahlem, et al., 2017).

	Generación de la secuencia aleatorizada (Sesgo de Selección)	Ocultación de la Asignación (Sesgo de Selección)	Cegamiento de los Participantes y del Personal (Sesgo de Realización)	Cegamiento de los Evaluadores de los Resultados (Sesgo de Detección)	Manejo de los Resultados Incompletos a Corto Plazo (Sesgo de Desgaste)	Manejo de los Resultados Incompletos a Largo Plazo (Sesgo de Desgaste)	Notificación Selectiva de los Resultados (Sesgo de Notificación)
Eichhammer 2003	?	?	+	+	+	?	?
Amiaz 2009	+	+	+	+	+	+	+
Rose 2011	+	?	?	?	+	?	+
Hayashi 2013	?	?	+	?	?	?	+
Li 2013	+	+	+	+	+	-	+
Sheffer 2013	?	?	+	-	+	?	?
Dinur-Klein 2014	+	+	+	+	+	+	+
Pripfl 2014	+	?	?	?	+	-	+
Trojak 2015	+	+	+	+	+	+	+
Flores-Leal 2016	+	+	+	-	+	?	?
Li 2017a	+	-	+	-	+	-	?
Kozak 2018	?	?	+	+	-	-	+
Sheffer 2018	+	+	+	+	+	+	?

Figura 2 | Resumen del riesgo de sesgo.

Leyenda de la Figura 2

+	Bajo Riesgo de Sesgo
-	Alto Riesgo de Sesgo
?	Riesgo poco claro

4. Discusión

El objetivo de la presente revisión sistemática era conocer la efectividad del uso de la estimulación magnética transcraneal para el tratamiento de la adicción a la nicotina. Para lograr dicho objetivo, se han revisado en profundidad 13 artículos de los que se ha extraído información acerca de la muestra, los parámetros de estimulación, el tipo de diseño empleado y los efectos logrados. El aspecto más estudiado es el efecto de la estimulación sobre el *craving*. Todos los estudios analizados incluyen este aspecto y lo analizan, directa o indirectamente (evaluando la impulsividad). Además, la CPFDL es el área de estimulación escogida por la amplia mayoría y la estimulación de alta frecuencia la intervención que parece producir mayores efectos.

En cuanto a los parámetros de estimulación más efectivos y más utilizados, una estimulación de alta frecuencia (superior a 5 Hz) parece producir mejores resultados en el control de impulsos que una de baja frecuencia (≤ 1 Hz) independientemente del área de estimulación, aunque hay resultados dispares. Estos parámetros de alta frecuencia (empleados por el 77% de los estudios analizados) produjeron mejoras en el *craving* (Amiaz et al., 2009; Li et al., 2013; Li, Sahlem, et al., 2017; Pripfl et al., 2014; Rose et al., 2011), en el nivel de consumo (Amiaz et al., 2009; Dinur-Klein et al., 2014; Eichhammer et al., 2003), en la dependencia (Amiaz et al., 2009; Dinur-Klein et al., 2014), en la abstinencia (Dinur-Klein et al., 2014; Sheffer et al., 2018) y en los niveles de nicotina (Dinur-Klein et al., 2014). En cuanto a la localización sobre la que se aplicó la estimulación, esta varía ligeramente de unos estudios a otros debido a los distintos métodos utilizados para la selección del área de interés. Algunos autores se basaron en el área en la que se localizó el MT o en coordenadas previamente establecidas (como las del *Montreal Neurological Institute*). Otros emplearon técnicas de neuroimagen y neuronavegación para localizar con mayor precisión el área requerida. Pero, independientemente del método utilizado para la localización del área, parece bastante consistente que la estimulación de la CPFDL izquierda es eficaz para reducir el *craving*. Los resultados indican que el aumento de la actividad en dicha área mediante estimulación de alta frecuencia mejora el control de la impulsividad, «aumentando así la abstinencia» (Sheffer et al., 2018), disminuye el *craving* (Amiaz et al., 2009; Li et al., 2013; Li, Sahlem, et al., 2017; Pripfl et al., 2014), reduce el consumo de cigarrillos (Amiaz et al., 2009; Eichhammer et al., 2003), aumenta la dependencia (Amiaz et al., 2009), mejora la abstinencia (Sheffer et al., 2018) y reduce el riesgo de recaídas (Sheffer et al., 2018).

Sin embargo, otros estudios han estimulado otras áreas y/o utilizado otras frecuencias obteniendo resultados diversos. Por ejemplo, uno de los estudios que empleaban estimulación de baja frecuencia sobre la CPFDL izquierda fue el de Hayashi *et al.* (2013). Estos autores no encontraron una variación en el *craving* tras la estimulación a 1 Hz, aunque sí observan una disminución de la actividad en el córtex del cíngulo anterior que según ellos mismos señalan podría estar relacionado con una disminución

del *craving*. En la misma línea de investigación, Flores-Leal *et al.* (2016) combinaron estimulación de alta frecuencia con baja frecuencia. Realizaron una sesión de preconditionamiento (*priming*) de 6Hz al 90% de la intensidad mínima necesaria para producir un efecto (umbral motor en reposo o rMT) antes de la sesión de estimulación activa a baja frecuencia (1200 pulsos al 115% del rMT). Según ellos, esta estimulación de preconditionamiento «aumentaría los efectos depresores de una estimulación de baja frecuencia en EMTr». Sus resultados sí reflejaron una disminución significativa del *craving* tras una sola sesión, lo cual podría apoyar el uso de nuevos protocolos o combinación de los mismos. Por otro lado, Trojak *et al.* (2015) también emplearon estimulación de baja frecuencia para un ensayo clínico de 10 sesiones, pero aplicada sobre la CPFDL derecha y combinada con un tratamiento de reemplazo de la nicotina. Por tanto, no es posible discernir si los resultados positivos en cuanto al riesgo de recaída, la abstinencia y la disminución del *craving* se deben únicamente al tipo de estimulación, al tratamiento con reemplazo o bien a la combinación de ambos. El equipo de Kozak *et al.* (2018), por su parte, empleó una alta frecuencia a 20 Hz sobre la CPFDL bilateralmente en dos sesiones diarias (primero estimulando un hemisferio y luego el otro) durante tres días seguidos, aplicaron el total de 6 sesiones. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron los esperados, pues no observaron diferencias en el *craving* ni en la abstinencia tanto en la estimulación activa como en *sham*. Es posible que dichos resultados se deban al tipo de estimulación empleada o al número de sesiones. Sin embargo, ellos mismos indican que una «administración aguda (3 días) de EMTr sería insuficiente para aumentar la resistencia al *craving* o aumentar la abstinencia».

Ha habido dos estudios que han estimulado otras áreas cerebrales distintas de la CPFDL. En el estudio experimental de Rose *et al.* (2011) el área de estimulación de elección elegido por los investigadores fue el giro frontal superior (GFS), localizado en FPz según el Sistema Internacional 10-20 para la colocación de los electrodos extracraneales en una encefalografía (EEG). Llevaron a cabo la estimulación empleando una bobina Neurostar (*Neuronetics Model 2100 CRS rTMS stimulation system*), que produce efectos similares a una bobina en forma de 8 (Deng *et al.*, 2013). Al situar la bobina sobre FPz estimulaban el GFS de ambos hemisferios. En su estudio, se emplearon dos tipos de estimulación activa (10 Hz y 1 Hz) frente a una estimulación control a 1 Hz sobre el córtex motor. Además, evaluaron los efectos de la presencia de imágenes neutras o elicitoras durante la estimulación, encontrando efectos positivos de la alta frecuencia sólo cuando no se presentaban imágenes elicitoras. Así, Rose *et al.* (2011) encontraron resultados similares a los hallados tras la estimulación de cortezas más laterales (disminución del *craving* tras la estimulación de alta frecuencia) pero no cuando se presentaban imágenes elicitoras, condición en la cual el *craving* aumentaba tras la estimulación de alta frecuencia frente a baja frecuencia y *sham*.

Por otro lado, en otro estudio en el que también se comparaba la alta frecuencia frente a una baja frecuencia, Dinur-Klein *et al.* (2014) estimularon la CPFDL y la ínsula

bilateralmente empleando una bobina simétrica en forma de H (H-addition). Este tipo de bobina es adecuado para la estimulación de la corteza prefrontal y la ínsula en ambos hemisferios simultáneamente (Roth, Pell, & Zangen, 2013). Los investigadores no hallaron resultados significativos para el *craving* en ninguna de las tres condiciones planteadas (1 Hz, 10 Hz o sham). Sin embargo, en la condición de estimulación a 10 Hz comparada con baja frecuencia y *sham*, sí mostraron una disminución en el consumo de cigarrillos, en la dependencia y en los niveles de nicotina, y un aumento en la abstinencia. Quizás, dicho resultado tenga que ver con la bobina empleada, que activaría circuitos bilateralmente y con mayor profundidad que las de figura en 8 (Deng et al., 2013; Roth et al., 2013). Es posible que este tipo de bobinas estimulen áreas cerebrales relacionadas con la adicción pero no directamente con el *craving*. Estos resultados parecen apoyar la hipótesis de que las áreas más relacionadas con el *craving* son las de la CPFDL (y no regiones tan profundas como puede ser la ínsula).

El número de sesiones y el número de pulsos por sesión también parece tener una elevada influencia en los resultados obtenidos sobre el *craving* y otras medidas. Aquellos estudios que plantearon un estudio experimental de una sola sesión con alta frecuencia hallaron un descenso en el *craving* de forma aguda (Li et al., 2013; Li, Sahlem, et al., 2017; Pripfl et al., 2014; Rose et al., 2011). El equipo de Pripfl *et al.* (2014) aplicó 1200 pulsos. Los dos estudios del equipo de Li (Li et al., 2013; Li, Sahlem, et al., 2017) emplearon 3000 pulsos y el equipo de Rose *et al.* (2011) 4500 pulsos en la condición de alta frecuencia. En contraposición, Sheffer *et al.* (2013) aplicaron 900 pulsos a alta frecuencia (o 20Hz o 10 Hz o *sham*). Sus resultados demostraron que tan solo disminuyó la demora de la recompensa en las tres condiciones, aunque mayor en *sham* que en cualquiera de las dos condiciones activas. En cuanto a la baja frecuencia de estimulación, tan solo el equipo de Flores-Leal *et al.* (2016) contempló un descenso del *craving* en una sola sesión de estimulación. Por tanto, es apropiado concluir que en una sola sesión de al menos 1200 pulsos podría ser suficiente para producir un descenso de *craving* si se emplea alta frecuencia.

Cuando la estimulación se aplica en forma de tratamiento, con sesiones de estimulación durante varios días seguidos, es posible que no sea necesaria tan alta cantidad de pulsos por sesión para lograr los efectos deseados. El equipo de Amiaz *et al.* (2009) aplicó 1000 pulsos en 10 sesiones, logrando reducir el *craving*, el consumo y la dependencia. Las últimas sesiones fueron de seguimiento. Pero según afirman estos autores, «los efectos tienden a disiparse cuando las sesiones se hacen menos frecuentes». Dinur-Klein *et al.* (2014) aplicaron 990 pulsos de alta frecuencia y 600 de baja en 13 sesiones, obteniendo buenos resultados en relación a la abstinencia, como se ha comentado anteriormente. Por último, los dos estudios que realizaron un tratamiento combinado de EMT y otras terapias (Sheffer et al., 2018; Trojak et al., 2015) utilizaron un número de pulsos aun menor, entre 360 y 900 por sesión. Por tanto, con un número menor de pulsos (entre 360 y 900) y en torno a 10 sesiones, los efectos producidos podrían ser más duraderos que los de una sola sesión con mayor número

de pulsos. Además, estos resultados muestran que la combinación de la EMT con otras terapias podría hacer que fueran necesarios un menor número de pulsos.

Cabe mencionar aquellos estudios que emplearon otro tipo de tratamientos junto con la EMTr y que obtuvieron resultados interesantes. Sheffer *et al.* (2013, 2018) combinaron el tratamiento con EMTr con una intervención de carácter cognitivo-conductual. Trojak *et al.* (2015) utilizaron tratamientos de reemplazo de la nicotina junto con la intervención con EMT. Pasadas 2 semanas del tratamiento, la abstinencia había aumentado y el *craving* había disminuido significativamente en fumadores con un historial de previos intentos de dejar de fumar. Los autores concluyen que futuros estudios deberían determinar si un mayor número de sesiones en las primeras semanas de abstinencia sería conveniente, así como sesiones de mantenimiento tras el fin del tratamiento. Esta afirmación concuerda con lo las conclusiones del equipo de Amiaz *et al.* (2009). No obstante, en ambos casos no hubo un grupo control “puro” para la EMT; es decir, que recibiera sólo este tipo de intervención sin ninguna combinación con otro tratamiento. Por lo tanto, es difícil discernir si los resultados se deben a la EMT, al tratamiento adicional o bien a la combinación sinérgica de ambos. En cualquier caso, los resultados son prometedores y es posible que la combinación de tratamientos sea la mejor herramienta terapéutica.

Para obtener una perspectiva global de los resultados de la presente revisión sistemática, es importante señalar algunas de las limitaciones relativas tanto al presente trabajo como a los trabajos analizados. En cuanto a las limitaciones de la presente revisión sistemática, cabría señalar el sesgo de publicación. Es posible que estudios con datos negativos existan pero que no hayan pasado el filtro de la publicación de las revistas científicas. Además, la metodología empleada por los investigadores varía de un estudio a otro, de manera que la comparación de los resultados es a veces ardua. Por ejemplo, algunos estudios empleaban población fumadora que deseaba dejar de fumar, mientras que otros empleaban población fumadora que no quería abandonar el hábito tabáquico. Con esto, los resultados de unos pueden no ser comparables con los de los otros. Del mismo modo, con respecto al reciente estudio del equipo de Kozak *et al.* (2018), no se han tenido en cuenta los datos obtenidos en población con esquizofrenia por no entrar en los criterios de inclusión de la revisión. Además, la búsqueda se ha limitado únicamente a estudios publicados en inglés o en español, lo que puede haber limitado la inclusión de algún estudio relevante publicado en algún otro idioma. Finalmente, es también una limitación de la presente revisión el hecho de no haber podido recabar toda la información requerida, aun habiéndose intentado establecer contacto con los autores via correo electrónico. En relación a los sesgos de los estudios analizados, algunos de ellos no emplearon aleatorización o no indicaron el proceso por el que la llevaron a cabo, siendo imposible conocer si los datos estarían sesgados. Otra de las limitaciones está relacionada con los resultados evaluados por los distintos estudios, si bien, el objetivo final de la intervención mediante EMT es la deshabituación tabáquica, en muchos casos la medida principal constituye la disminución del *craving* y no tanto los efectos a largo plazo de la estimulación.

Después de evaluar los trece estudios seleccionados para la síntesis cualitativa, se concluye que la evidencia sugiere que la estimulación magnética cerebral es una herramienta segura y efectiva para el tratamiento de la adicción a la nicotina, dados los resultados positivos en la disminución del *craving*, la dependencia, la abstinencia y el consumo de cigarrillos. Los parámetros que han mostrado ser más eficaces son una estimulación a alta frecuencia sobre la CPFDL izquierda, un número de sesiones de al menos 10, para así producir efectos duraderos, y un número de pulsos de entre 360 y 990. Podría también tener una efectividad mayor si se trata como una terapia coadyuvante con otros tratamientos, como terapia cognitivo-conductual o tratamientos de sustitución de la nicotina. Futuros estudios deberían tener en cuenta estos aspectos, así como hacer evaluaciones de seguimiento de las recaídas o sesiones de mantenimiento, para producir efectos más duraderos. Quizás, el uso de la TBS (que emplea una estimulación de 50Hz cada 20 ms), una modalidad de EMTr de aplicación más breve y cuyos efectos son más consistentes a largo plazo (Lefaucheur et al., 2014) podría ser estudiada en como nueva línea de investigación. Se recomendaría emplear la iTBS (intermitente), ya que es de carácter excitatorio, en base a la evidencia que muestra que la estimulación de alta frecuencia (excitatoria) sobre la CPFDL izquierda (localizado con mayor precisión mediante neuronavegación) produce mejoras tanto en el *craving* como en el riesgo de recaída y la abstinencia.

5. Referencias bibliográficas

- Agency for Healthcare Research and Quality. (2008). A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. *American Journal of Preventive Medicine*, 35(2), 158–176. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.04.009>
- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L., & Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, 104(4), 653–660. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02448.x>
- Deng, Z.-D., Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005>
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M., & Zangen, A. (2014). Smoking Cessation Induced by Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Prefrontal and Insular Cortices: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 76(9), 742–749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.020>
- Dirección General de Salud Pública. (2017). Información para profesionales sanitarios. Cómo ayudar a tu paciente a dejar de fumar. [Folleto]. Retrieved May 9, 2018, from http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=427&idsec=88
- Dirección General de Salud Pública y Drogodependencias. (2014). Programa de información sobre tabaquismo. Información para fumadores. [Folleto]. Retrieved May 9, 2018, from http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2300&idsec=88
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., & Hajak, G. (2003). High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Decreases Cigarette Smoking. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(8), 951–953. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0815>
- Feil, J., & Zangen, A. (2010). Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(4), 559–574. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2009.11.006>
- Flores-Leal, M. (2016). Primed low frequency transcranial magnetic stimulation effects on smoking cue-induced craving. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 37(1), 17–26. <https://doi.org/10.17488/RMIB.37.1.3>
- Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. (2014). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 79–93. <https://doi.org/10.1111/nyas.12479>
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *NATURE* *Www.Nature.Com*, 406(13). Retrieved from

http://www.psicomag.com/biblioteca/2000/hallet_00.pdf

- Hayashi, T., Ko, J. H., Strafella, A. P., & Dagher, A. (2013). Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(11), 4422–4427. <https://doi.org/10.1073/pnas.1212185110>
- Higgins, J. P. T., & Green, S. (2011). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. *Cochrane*, (March), 1–639. <https://doi.org/Available> from www.cochrane-handbook.org.
- Kozak, K., Sharif-Razi, M., Morozova, M., Gaudette, E. V., Barr, M. S., Daskalakis, Z. J., ... George, T. P. (2018). Effects of short-term, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to bilateral dorsolateral prefrontal cortex on smoking behavior and cognition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.015>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Li, X., Du, L., Sahlem, G. L., Badran, B. W., Henderson, S., & George, M. S. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, *174*, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.02.002>
- Li, X., Hartwell, K. J., Owens, M., LeMatty, T., Borckardt, J. J., Hanlon, C. A., ... George, M. S. (2013). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Nicotine Cue Craving. *Biological Psychiatry*, *73*(8), 714–720. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.003>
- Li, X., Sahlem, G. L., Badran, B. W., McTeague, L. M., Hanlon, C. A., Hartwell, K. J., ... George, M. S. (2017). Transcranial magnetic stimulation of the dorsal lateral prefrontal cortex inhibits medial orbitofrontal activity in smokers. *American Journal on Addictions*, *26*(8), 788–794. <https://doi.org/10.1111/ajad.12621>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *339*, b2700. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622552>
- Pell, G. S., Roth, Y., & Zangen, A. (2011). Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Progress in Neurobiology*, *93*(1), 59–98. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2010.10.003>
- Pripfl, J., Tomova, L., Riečansky, I., & Lamm, C. (2014). Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Decreases Cue-induced Nicotine Craving and EEG Delta Power. *Brain Stimulation*, *7*(2), 226–233. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.11.003>
- Rose, J. E., McClernon, F. J., Froeliger, B., Behm, F. M., Preud'homme, X., & Krystal, A. D. (2011). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Superior Frontal

- Gyrus Modulates Craving for Cigarettes. *Biological Psychiatry*, 70(8), 794–799. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.031>
- Roth, Y., Pell, G. S., & Zangen, A. (2013). Commentary on: Deng et al., Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6(1), 14–15. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.003>
- Rubio Valladolid, G., Jiménez Arriero, M. A., Palomo, T., Rodríguez Jiménez, R., & Agüera Ortiz, L. F. (2015). Capítulo 11. Trastornos adictivos. In *Fundamentos de psiquiatría: "bases científicas para el manejo clínico"* (pp. 213–253). Madrid: Editorial Médica Panamericana. Retrieved from https://discovery.uoc.edu/iii/encore/record/C__Rb1058002__Srubiovalladolid__Orightresult__U__X4?lang=spi
- Sheffer, C. E., Bickel, W. K., Brandon, T. H., Franck, C. T., Deen, D., Panissidi, L., ... Mantovani, A. (2018). Preventing relapse to smoking with transcranial magnetic stimulation: Feasibility and potential efficacy. *Drug and Alcohol Dependence*, 182, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.09.037>
- Sheffer, C. E., Mennemeier, M., Landes, R. D., Bickel, W. K., Brackman, S., Dornhoffer, J., ... Brown, G. (2013). Neuromodulation of delay discounting, the reflection effect, and cigarette consumption. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45(2), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.01.012>
- Trojak, B., Meille, V., Achab, S., Lalanne, L., Poquet, H., Ponavoy, E., ... Chauvet-Gelinier, J.-C. (2015). Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *Brain Stimulation*, 8(6), 1168–1174. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.004>
- World Health Organization. (2017). *WHO REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC, 2017 Monitoring tobacco use and prevention policies fresh and alive*. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf;jsessionid=91B8D0768EEFBCC6FA930346E3DBA6F9?sequence=1>