

# Terapia de extinción y estimulación magnética transcranial para el tratamiento de trastornos de ansiedad

Extinction therapy and transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorders

Alexa S. Ramírez-López<sup>1</sup>,  Leticia Verdugo-Díaz<sup>2</sup> 

DOI: 10.19136/hs.a22n2.4977

Artículo de Revisión

• Fecha de recibido: 1 de febrero de 2022 • Fecha de aceptado: 16 de junio de 2022 • Fecha de publicación: 28 de abril de 2023

Autor de correspondencia

Leticia Verdugo-Díaz. Dirección postal: Laboratorio de Bioelectromagnetismo, Departamento de Fisiología, Edificio A, 5o piso, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, CP. 04510, Coyoacán, Ciudad de México, México.  
Correo electrónico: leticia@unam.mx

## Resumen

**Objetivo:** Describir los factores que pueden determinar la reducción de los síntomas en el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno por estrés postraumático, mediante estimulación magnética transcranial en combinación con terapia de extinción.

**Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda en bases de datos (Cochrane, EBSCO, Pubmed, Sciencedirect y Wiley), con las palabras clave “transcranial magnetic stimulation”, “human”, “fear extinction”. Los criterios de selección incluyen estudios en humanos, tratamientos con terapia de extinción y EMT, en donde se registre la conductancia de la piel como variable de respuesta.

**Resultados:** Existe poca investigación que cumpla con los criterios de la presente revisión bibliográfica. Se obtuvieron 5 artículos enfocados en el tratamiento de síntomas como el miedo y la recurrencia de recuerdos traumáticos. Los protocolos de estimulación son heterogéneos, la frecuencia de estimulación va de 1 Hz a 30 Hz. La estimulación de alta frecuencia fue la más utilizada. La duración máxima de los efectos reportados fue de 1 mes.

**Conclusiones:** La EMT junto con la terapia de extinción como tratamiento para TEPT y TAG es un campo de estudio que requiere de más investigación. Los resultados sobre su eficacia no son concluyentes, el tamaño de muestra es pequeño y es necesario identificar qué protocolos son eficaces a largo plazo. Los estudios clínicos con pacientes que presenten estos trastornos son relevantes para conocer los efectos de aquellos protocolos que han sido exitosos en pacientes sanos (condicionados al miedo).

**Palabras clave:** Ansiedad; Conductancia; Estrés postraumático; Extinción; Miedo.

## Abstract

**Objective:** To describe the factors that can determine the reduction of symptoms in generalized anxiety and posttraumatic stress disorders by transcranial magnetic stimulation in combination with extinction therapy.

**Material and methods:** A bibliographic review was conducted in databases (Cochrane, EBSCO, PubMed, ScienceDirect and Wiley), using the keywords: “transcranial magnetic stimulation”, “human” and “fear extinction”. A selection of clinical trials that used extinction therapy plus TMS and the skin conductance as variable quantified was made.

**Results:** Five articles focused on the treatment of symptoms, like fear and recurrence of traumatic memories were obtained. There is little research on the topic. Stimulation protocols are heterogeneous between studies (stimulation frequency ranges from 1 to 30 Hz). Most of the studies reviewed reported the use of high-frequency stimulation. The maximum duration of therapeutic effects reported was one month.

**Conclusions:** TMS and extinction therapy as a treatment for PTSD and GAD has a growing research field. Effectiveness results are not conclusive, sample sizes are small, and studies do not focus on which protocols are effective in the long-term. New studies that include patients with diagnosed PTSD and GAD are relevant to assess the protocols that have already been successful in healthy patients (fear-conditioned).

**Keywords:** Anxiety; Conductance; Extinction; Fear; Post-traumatic stress.

<sup>1</sup> Licenciada en Biología. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Dra. en Ciencias de Biología. Laboratorio de Bioelectromagnetismo, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.



## Introducción

Las psicopatologías originadas por sentimientos de miedo y angustia se han estudiado ampliamente, con el fin de generar tratamientos que ayuden a los pacientes a lidiar con algunos síntomas que acompañan a estos trastornos, tales como preocupación excesiva, problemas de sueño e irritabilidad<sup>1</sup>. A partir del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), se clasifica al trastorno por estrés postraumático (TEPT) como un trastorno relacionado al trauma y estrés, separado de los trastornos de ansiedad<sup>1</sup>. Sin embargo, el estudio de nuevos tratamientos para trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y TEPT coincide en algunos métodos debido a que los dos tienen síntomas de reacciones anormales al miedo.

El trastorno de ansiedad generalizada es un tipo crónico de preocupación. Este puede ser multifocal, por lo que está relacionado con otros síntomas físicos y psicológicos, por ejemplo, tiene una relación estrecha con otras psicopatologías como depresión y abuso de sustancias<sup>2</sup>. Actualmente es tratado mediante terapia cognitiva-conductual y algunos fármacos, entre los cuales se encuentran los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina (IRSN)<sup>3</sup>. Además de estos tratamientos, en pacientes resistentes a los fármacos convencionales se utilizan benzodiazepinas, las cuales pueden tener efectos secundarios cognitivos a largo plazo<sup>3</sup>, es por ello que recientemente se ha optado por buscar nuevos tratamientos que logren un efecto prolongado y no tengan efectos secundarios graves.

Por otro lado, el trastorno por estrés postraumático es una condición que puede desarrollarse posterior a la exposición a un evento traumático, como eventos que amenazan la vida o la integridad física y psicológica de quien lo padece. Los síntomas incluyen pesadillas sobre los eventos ocurridos, hipervigilancia, irritabilidad, falta de concentración, cansancio emocional y falta de sueño. Además de estos síntomas, a la par se pueden desarrollar otras psicopatologías como ansiedad, abuso de sustancias y propensión al riesgo; además de comorbilidades como inflamación, dolor crónico y demencia<sup>1</sup>. El TEPT presenta diferentes fenotipos, por lo que los patrones de activación de la amígdala y la conectividad entre regiones cerebrales varían. Es importante tomar en cuenta este aspecto al diseñar tratamientos<sup>4</sup>. Actualmente, los tratamientos comunes incluyen la terapia cognitiva-conductual para aminorar el insomnio y para la reducción de las pesadillas, se utilizan fármacos como benzodiazepinas y antagonistas de GABA (ácido gamma-aminobutírico), además de la prazosina. Sin embargo, no existe un tratamiento eficaz a largo plazo<sup>5</sup>.

## Memoria del miedo

Existen tres estructuras cerebrales que juegan un papel importante en el procesamiento de recuerdos relacionados al miedo. La amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, tienen una conectividad bidireccional que les permite trabajar en conjunto para el procesamiento, respuesta y reserva de recuerdos<sup>6</sup>. La memoria del miedo se consolida cuando la conexión del hipocampo y la amígdala se fortalece<sup>7</sup>.

La modificación de la memoria del miedo se lleva a cabo mediante la terapia de exposición también conocida como de extinción, esta es un tipo de terapia cognitiva-conductual en donde se expone al sujeto al estímulo aversivo sin la presencia de peligro, hasta que el estímulo deja de suscitar una respuesta al miedo, a este proceso de aprendizaje se le denomina extinción<sup>6</sup>. Esta tiene diferentes etapas como el aprendizaje de extinción, la consolidación de la memoria y finalmente la evocación de la extinción<sup>8</sup>. De esta forma se puede crear un nuevo camino de pensamiento donde se aprende una nueva respuesta al estímulo, inhibiendo la respuesta maladaptativa anterior a la intervención. Esta terapia no es la única existente ni la más efectiva, pero es una de las más utilizadas, aunque sus efectos a largo plazo no son duraderos por sí sola<sup>6</sup>. Así, además de la extinción se aplica tratamiento farmacológico a los pacientes con TAG y TEPT. Entre los fármacos utilizados en la terapia de extinción, se encuentra el agonista parcial de los receptores a NMDA (N-metil-D-aspartato) la D-cicloserina (DCS), que actúa aumentando la eficiencia de la extinción al miedo, permitiendo una mejoría rápida de los síntomas<sup>9,10</sup>. Por otro lado, se ha estudiado cómo aumentar la efectividad de la extinción mediante el estudio de procesos de aprendizaje, ya que, durante el periodo de reconsolidación (durante la terapia de exposición), la memoria es más susceptible a alteraciones, por lo que intervenir en este periodo puede tener mayores efectos a largo plazo en la eliminación de la respuesta inicial al miedo y como resultado, evitar recaídas<sup>11</sup>.

La respuesta de conductancia de la piel (RCP) es un parámetro fisiológico que se utiliza en estudios de miedo condicionado y el aprendizaje de extinción<sup>12</sup>. La RCP es una respuesta de excitación debido a un estímulo visual o auditivo con carga emocional negativa o positiva; se basa en la variación de la resistencia de la piel debido a la sudoración, la cual es regulada por el sistema nervioso autónomo. Si este sistema es excitado, las glándulas sudoríparas aumentan su actividad y como resultado aumenta la conductancia de la piel<sup>13</sup>. A pesar de ser utilizada ampliamente, se recomienda obtener otros parámetros fisiológicos y conductuales ya que la RCP puede variar por diversos factores en humanos<sup>12</sup>.

Mediante la estimulación magnética transcraneal (EMT) se ha logrado mapear el procesamiento de la memoria, principalmente mediante la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl)<sup>14</sup>. El sitio de estimulación de la EMT para facilitar el proceso de extinción de la memoria del miedo se ha estudiado en roedores y en humanos; sin embargo, los estudios en estas especies sólo coinciden en estimular la corteza prefrontal, ya que los alcances de la estimulación dependen de los parámetros de esta y la especie estudiada<sup>6</sup>.

### *Estimulación magnética transcraneal para el tratamiento de psicopatologías*

La estimulación magnética transcraneal, es un tipo de estimulación no invasiva, donde se induce una corriente eléctrica al cerebro mediante una bobina para excitar o inhibir tejido nervioso en la corteza cerebral<sup>15</sup>. Esta estimulación puede tener efectos terapéuticos en circuitos aberrantes, donde la actividad cerebral es anormal y se han generado dinámicas maladaptativas. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado la EMT como tratamiento para psicopatologías como el trastorno de depresión mayor (TDM) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC)<sup>16</sup>. Además de estos tratamientos, actualmente se buscan nuevas aplicaciones de esta tecnología para tratar trastornos como la esquizofrenia, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), TEPT y TAG o relacionados<sup>2</sup>.

En los últimos años, se han realizado varios estudios clínicos para conocer los efectos de la estimulación magnética transcraneal en el TAG. Los estudios aún son pocos, pero se propone a la corteza prefrontal dorsolateral como una región de estimulación<sup>2</sup>.

Para TEPT los avances son similares; como un tratamiento alternativo o acompañado de psicoterapia y /o fármacos, se propone utilizar EMT ya que sus efectos pueden ser monitoreados mediante imágenes por resonancia magnética (IMR). Las redes neuronales como la red neuronal por defecto (RND), red de control ejecutivo (RCE) y red de prominencia (RP) tienen un funcionamiento patológico en el TEPT. En especial, la corteza prefrontal dorsolateral (que forma parte de la RCE) se encuentra hipoactiva e hipoconectada con otras estructuras de las redes antes mencionadas. Es por esto, que la EMT podría utilizarse para estimular la corteza prefrontal dorsolateral<sup>17</sup>. Actualmente la EMT es un tratamiento que se ha popularizado en la investigación de TEPT, donde se muestran cambios significativos en conjunto con terapia psicológica<sup>16</sup>.

El estudio de los efectos de la EMT en la memoria del miedo es un área experimental nueva, donde hacen falta

modelos animales para la comprensión de su funcionamiento y los efectos fisiológicos en el tratamiento clínico de psicopatologías como el TEPT y TAG. Actualmente, existen pocas revisiones sobre los efectos de la EMT en este tipo de trastornos, ya que la mayor parte de la investigación está enfocada en el uso de la estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS, por sus siglas en inglés)<sup>18</sup>.

El realizar una revisión sobre la utilización de EMT en trastornos relacionados con el miedo y la ansiedad, es de gran utilidad con el fin de conocer los avances en la creación de nuevos tratamientos, lo cual cobra importancia ya que ambos trastornos pueden estar presentándose con mayor frecuencia debido a la crisis sanitaria que atravesamos debido al virus SARS-CoV-2<sup>19,20</sup>. Existen resultados contradictorios sobre el protocolo de tratamiento y sobre sus efectos a largo plazo. Por lo que la realización de revisiones es fundamental como una forma de aprender y optimizar nuestros esfuerzos en la investigación. Esta revisión se enfoca en los efectos de la EMT junto con la terapia de extinción, ya que, a pesar de no ser la única terapia disponible, es la más conocida y utilizada<sup>6</sup>.

En humanos, la EMT se utiliza en conjunto con la terapia de extinción para modificar la reacción a estímulos aversivos; sin embargo, los protocolos de EMT varían por sus parámetros de estimulación. Por lo que es relevante conocer ¿Qué parámetros de EMT pueden contribuir al aumento de la efectividad de la terapia de extinción a largo plazo?

El objetivo de este artículo es revisar la bibliografía disponible sobre el uso de terapia de extinción junto con EMT en trastornos de ansiedad y TEPT, para describir los factores que determinan la reducción de los síntomas.

## **Materiales y Métodos**

Para la presente revisión se tomaron en cuenta sólo dos tipos de intervenciones: estimulación magnética transcraneal repetitiva como intervención no invasiva y la terapia de extinción como intervención psicológica. Como variables de resultado se utilizó la conductancia de la piel (*skin conductance response, SCR*) como respuesta fisiológica, además de la aversión al estímulo autorreportada y los efectos adversos.

Se realizó una búsqueda de la información disponible desde enero 2010 hasta enero de 2022 acotado a publicaciones en idioma inglés, búsquedas simples con operadores booleanos en las bases de datos Cochrane, EBSCO, Pubmed, Sciondirect y Wiley. Las palabras clave fueron “transcranial magnetic stimulation” and “human” and “fear extinction” de donde se obtuvieron los artículos definitivos para la revisión.

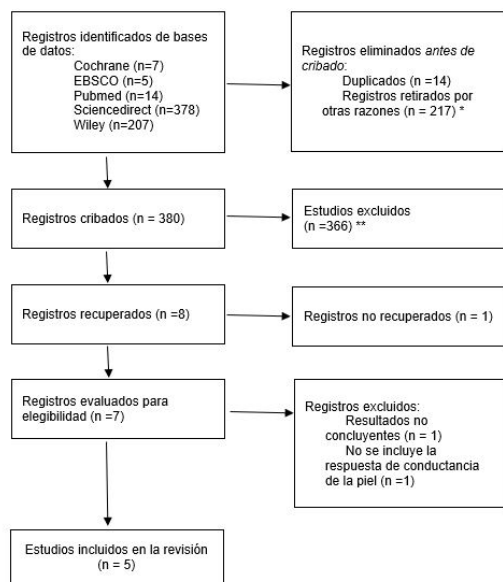
Los criterios de selección incluyeron estudios experimentales con humanos como sujetos de estudio, con EMT y terapia de extinción como tratamiento. Se excluyeron los trabajos de revisión y aquellos experimentales donde se aplique solo una de las intervenciones. Se revisó la bibliografía de los estudios seleccionados para identificar otros estudios relacionados con los criterios de inclusión.

La búsqueda fue realizada por los dos autores, donde se leyeron los artículos que cumplieron los criterios de inclusión y se llegó a un consenso en cuanto al contenido deseado en la revisión. Se evaluó la calidad de los estudios mediante los criterios de inclusión y exclusión. Para la comparación de los estudios y sus protocolos experimentales, se extrajeron los siguientes datos: tipo de estimulación (EMT repetitiva o estimulación intermitente de ráfagas tipo theta, iTBS), región de estimulación en el cerebro, protocolo de EMT (baja/alta frecuencia, trenes, duración, etc.), tipo de control (sham u otro), terapia de extinción (desde condicionamiento al miedo, hasta extinción y reconsolidación o sólo extinción), variable de respuesta (conductancia de la piel, sobresalto potenciado por miedo y escalas de autoreporte), duración de los efectos terapéuticos postratamiento (horas, días, meses) y efectos adversos reportados.

## Resultados

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo sobre los resultados obtenidos para las diferentes bases de datos consultadas (*Modificado de: Page et al., 2021*<sup>21</sup>).

**Figura 1.** Diagrama de flujo adaptado de la declaración PRISMA 2020<sup>21</sup> para revisiones.



Fuente: Page *et al.*, 2021.

\*Solo se trabajó con registros pertenecientes a artículos y revistas, excluyendo otro tipo de reportes.

\*\*Se excluyen revisiones y artículos que aparecen en la búsqueda pero que no están directamente relacionados con las palabras clave (ej. registros sobre uso de estimulación magnética de corriente directa, uso de la técnica para fobias)

A partir de los resultados de las diferentes bases de datos se obtuvo en total 5 artículos que cumplen los criterios de selección. Uno de estos, está completamente relacionado al tratamiento del TEPT y los restantes al tratamiento de síntomas como el miedo y la recurrencia de recuerdos relacionados al trauma.

Los datos obtenidos fueron registrados en la tabla 1 para su síntesis y comprensión, donde se incluyen diferentes aspectos comparativos entre estudios, tales como características de la muestra, protocolo de estimulación, duración de los efectos del tratamiento, entre otros.

Sujetos indican el tipo de estudio (humanos sanos o TEPT), junto con edad promedio  $\pm$  desviación estándar. El tamaño de muestra se expresa como el número total (mujeres/hombres). Las regiones de estimulación fueron: corteza prefrontal medial (CPFm), corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl izquierda o derecha). Los protocolos de estimulación incluyen: estimulación repetitiva (EMTr) o intermitente de ráfagas theta (iTBS), la frecuencia (Hz), trenes y duración de intervalos en segundos, pulsos, porcentaje de umbral motor en reposo (UMr) o activo (UMa) y sesiones de estimulación. El condicionamiento al miedo consta de un estímulo condicionado (EC) y un incondicionado (EI). La variable de respuesta se expresa como frecuencia cardíaca (FC), sobresalto potenciado por miedo (SPM), respuesta de conductancia de la piel (RCP), CAPS-5 (Escala para el Trastorno por Estrés Postraumático Administrada por el Clínico, por sus siglas en inglés), espectroscopía funcional del infrarrojo cercano (fNIRS, por sus siglas en inglés) e imagenología por resonancia magnética funcional (IRMf).

## Discusión

La revisión de estudios en el uso de intervenciones como la EMT junto con terapia psicológica como la terapia de exposición y extinción permiten crear nuevas estrategias, para el mejoramiento de protocolos en trastornos de ansiedad y trauma.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que existe poca investigación sobre el tema, por lo que la presente revisión se considera una revisión de tipo bibliográfico. El artículo más antiguo encontrado es del año 2013 y los restantes se han escrito en los últimos 8 años (tabla 1).

**Tabla 1.** Estudios seleccionados para la revisión

Referencia	Sujetos, edad promedio	Tamaño de la muestra (M/H)	Región estimulada	Protocolo de EMT	Control	Protocolo de experimentación conductual	VARIABLES de respuesta	Duración del efecto terapéutico	Efectos adversos	Resultados
Isserles <i>et al.</i> , 2013 <sup>22</sup>	TEPT, 43.3 ± 4.9	26 (-)	CPFm	EMTr: 20 Hz, 42 trenes de 2 s (1680 pulsos), 20 s de intervalo entre trenes, 120% de UMr, 3 sesiones/ semana (4 semanas).	Sham	Terapia de exposición antes de EMT (Grabación de narración de experiencia).	FC, RCP, CAPS-5.	No reportado.	Dolor de cabeza leve.	Puntaje bajo en CAPS, ritmo cardíaco atenuado, RCP no concluyente.
Guhn <i>et al.</i> , 2014 <sup>8</sup>	Sanos, 23.9 ± 3.0	85 (42/45)	CPFm	EMTr: 10 Hz, 40 trenes de 4 s (1560 pulsos), 26 s de intervalo entre trenes, 110% UMr, 1 sesión.	Sham	Condicionamiento al miedo (EC= imagen, EI= acústico, gritos), extinción posterior a EMT.	SPM, RCP, fNIRS, escalas de percepción.	24 horas	Dolor de cabeza leve, dolor muscular en cuello, somnolencia	Disminución de SPM post extinción, RCP sin cambios, puntajes bajos en escalas de percepción.
Raij <i>et al.</i> , 2018 <sup>23</sup>	Sanos, 28 (rango 19-51)	28 (5/23)	CPFvm	EMTr: 20 Hz, 4 trenes de 300 ms (28 pulsos), 100% de UMr, 1 sesión.	CPFam	Condicionamiento al miedo (EC= imágenes, EI= choques en dedo), extinción pareada a EMT.	RCP, mapeo de corteza cerebral (IRMf), mapeo de redes neuronales.	24 horas	No reportados	Disminución de RCP después de extinción.
Borgomaneri <i>et al.</i> , 2020 <sup>24</sup>	Sanos, 23.1 ± 1.0	84 (51/33)	CPFdl-i, CPFdl-d	EMTr: 1 Hz, tren único, 15 min (900 pulsos). 120-130% de UMr, 1 sesión.	Sham y corteza occipital	Condicionamiento al miedo (EC= imagen de habitación EI= choque en muñeca), extinción, EMT en el periodo de reconsolidación.	RCP, reporte subjetivo del aprendizaje y recuerdo del miedo.	24 horas	Sin efectos secundarios	RCP baja 24 horas después de la estimulación (reconsolidación).
Deng <i>et al.</i> , 2021 <sup>25</sup>	Sanos, 22.49 ± 0.8	70 (31/39)	CPFdl-i	iTBS: 30 Hz (1800 pulsos) 80% de UMA, 2 sesiones.	Vertex	Condicionamiento al miedo (EC= cuadro azul y rojo, EI= choque en la muñeca), EMT antes y después de extinción.	RCP	Un mes	Dolor de cabeza	Disminución de RCP.

Fuente: Elaboración propia

Esto indica que hay una mayor actividad en esta área recientemente; sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos y de experimentación con modelos animales para crear tratamientos alternativos eficientes.

#### Protocolos de estimulación magnética transcraneal

Los protocolos de estimulación son heterogéneos entre estudios, desde estimulación de baja frecuencia de 1 Hz hasta estimulación de alta frecuencia de 30 Hz (tabla 1).

El uso de estimulación de alta frecuencia en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) izquierda ha mostrado efectos sobre la conectividad de ésta con el hipocampo (regiones

importantes del procesamiento del miedo), siendo utilizada en estudios exploratorios sobre la EMT como un tratamiento para esquizofrenia<sup>26</sup>. En depresión mayor (en donde ya ha sido aprobada por la FDA), se utiliza frecuencias de 10-18 Hz en la CPFdl izquierda<sup>27</sup>.

En cuanto a la baja frecuencia, en la última década se ha realizado investigación sobre su aplicación en la CPFdl derecha, ya que al parecer en psicopatologías como la depresión mayor parece ser igual de efectiva que la estimulación de alta frecuencia en la CPFdl izquierda<sup>28</sup>. En trastornos de ansiedad existen algunos estudios piloto como el de White y Tavakoli (2015)<sup>29</sup>, donde se logró reducir los síntomas de ansiedad de forma significativa en 11 de 13 sujetos de estudio. Por otro lado, en los estudios de Balderston y colaboradores (2020)<sup>30</sup>,



<sup>31</sup> se plantea que los efectos ansiolíticos de esta terapia se encuentran en el rango de baja frecuencia aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha. La estimulación de 1Hz en la región parietal, ha mostrado ser un posible tratamiento para ansiedad<sup>31</sup>; sin embargo, estos estudios no presentan resultados longitudinales que indiquen una mejora en los síntomas sin incluir terapia psicológica en el tratamiento. Otras revisiones como la de Marković y colaboradores (2021)<sup>18</sup> soportan el uso de alta frecuencia en la región dorsolateral (izquierda o derecha) de la corteza prefrontal, en este caso, en conjunto con intervenciones como la extinción. En cuanto a los estudios de esta revisión, existe evidencia de que ambas son efectivas; sin embargo, se reportan más estudios soportando el uso de estimulación de alta frecuencia. Es importante mencionar que el uso de alta frecuencia se realiza antes de la extinción o en el periodo de reconsolidación de la memoria.

### *Extinción*

Al realizar una comparación entre los diferentes estudios, este tipo de terapia es efectiva en conjunto con la EMT por hasta 30 días después de la intervención. Sin embargo, la mayoría de los estudios no se enfocan en el seguimiento de sus pacientes más allá de la semana en la que se realizó la intervención. En este sentido es necesario realizar estudios longitudinales, donde se puedan observar los efectos a largo plazo y en qué periodo de tiempo sería necesario realizar otra intervención.

En cuanto a la extinción, su efectividad como herramienta terapéutica puede variar dependiendo del tipo de estímulos utilizados en el condicionamiento<sup>32</sup>, o en el caso de pacientes con TEPT, se presenta una reducción en la activación de la CPFvm al exponerse a señales que indican seguridad, lo que se traduce en un condicionamiento al miedo anormal que podría afectar el aprendizaje de extinción<sup>33</sup>. Además, las particularidades del trauma como la temporalidad e intensidad, ocasiona que exista un reforzamiento de la asociación del contexto y el miedo. Así mismo, se ha reportado que existen diferencias en la conectividad y el funcionamiento del cerebro entre pacientes sanos y con TEPT<sup>34</sup>.

En la presente revisión, la terapia (extinción y EMT) se aplicó casi exclusivamente en pacientes sanos (tabla 1), por lo que los resultados de estos estudios podrían no ser suficientes para hipotetizar sobre la efectividad del tratamiento en pacientes con diagnóstico de TEPT. Algunos estudios en pacientes diagnosticados incluyen aquellos de Isserles y colaboradores (2013 y 2021)<sup>22,35</sup>. Sin embargo, estos carecen de mediciones fisiológicas que aporten un soporte metodológico a los ensayos clínicos en pacientes con TEPT. Una alternativa para avanzar en esta área es el uso

de modelos animales como roedores<sup>36,37</sup> u homínidos<sup>38</sup>, los cuales se han utilizado como referencia para la creación de algunos de los protocolos de esta revisión y de los cuales se han obtenido resultados de mejora significativa.

### *Duración de los efectos*

La persistencia de los efectos del tratamiento es variable dependiendo mucho de la duración del estudio. Sin embargo, el tiempo más largo corresponde al tratamiento con iTBS de alta frecuencia (30 Hz), donde se prueba la extinción mediante la reconstitución de la memoria del miedo<sup>25</sup>. Este trabajo argumenta que el tratamiento es exitoso a largo plazo debido a que se reduce la conectividad funcional entre la red neuronal por defecto y la corteza cingulada anterior dorsal, dando como resultado, una reducción en la respuesta al miedo condicionado por lo que no se restaura la asociación de los estímulos iniciales<sup>25</sup>. La red neuronal por defecto tiene mayor actividad en periodos de baja actividad perceptiva o motora (actividades que requieren concentración), permitiendo divagar en pensamientos, recuerdos y planes a futuro<sup>39</sup>, por lo que es la responsable de síntomas como la disociación o sobre análisis de conductas en sujetos con ansiedad donde hay una mayor actividad de la corteza cingulada anterior<sup>40</sup>.

En el caso de aquellos estudios que reportan una duración de efectos de hasta 24 horas se argumenta, por ejemplo, que la extinción y la EMT interfieren con el proceso de reconsolidación a nivel hipocampo y corteza prefrontal, creando una disrupción en estas regiones, las cuales están dedicadas a la adquisición y extinción de la memoria<sup>24</sup>.

### *Respuesta de conductancia de la piel*

La amplitud de la respuesta a un estímulo seguro contra uno aversivo puede ser comparada para determinar si se llevó a cabo un proceso de extinción, como se puede observar en los resultados de los estudios mostrados en la tabla 2. Sin embargo, es una variable no muy precisa, ya que hay variaciones individuales que modifican esta respuesta en humanos<sup>12</sup>. Se sabe que los niveles bajos de estradiol pueden aumentar la amplitud<sup>41</sup>, así como niveles altos, modulan los procesos de condicionamiento al miedo y aprendizaje de extinción, influenciando el proceso de extinción<sup>42</sup>.

En cuanto a los estudios de la presente revisión, sólo dos<sup>8,25</sup> mencionan como criterio de selección el que las participantes no se encuentren en periodo de menstruación, embarazadas, con ciclo menstrual regular y sin uso de anticonceptivos al menos 3 meses, además de participar durante la fase folicular<sup>8</sup>. La falta de control de esta variable podría estar alterando los resultados de conductancia y de extinción en los artículos restantes, a pesar de que sí existe un control de variables como ansiedad y depresión, que también afectan a

la conductancia de la piel<sup>43</sup>, por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución.

Los resultados de la presente revisión no son concluyentes, existe una falta de consistencia en los protocolos de estimulación utilizados, el tipo de estímulo condicionado, la intensidad de estos, las variables de respuesta (fisiológicas y autopercepción), el seguimiento a largo plazo de los efectos, así como tamaños de muestra muy reducidos. Algunos de estos factores también han sido revisados por Li y colaboradores (2014)<sup>44</sup> quienes publican una revisión sobre la efectividad de la EMTr en el tratamiento de trastornos de pánico. Por lo tanto, se recomienda realizar estudios que comparen la efectividad de la EMT de alta y baja frecuencia, así como realizar estudios en pacientes diagnosticados. Todas estas variaciones indican que los estudios realizados en pacientes sanos no son reproducibles con resultados similares en pacientes con psicopatologías diagnosticadas<sup>33</sup>.

## Conclusiones

Está revisión se enfocó en comparar diferentes protocolos de intervención de EMT junto con aprendizaje de extinción para el tratamiento de TEPT y TAG. A pesar de que se encontró poca literatura sobre el tema, los estudios analizados muestran que la estimulación de alta frecuencia (en conjunto con extinción) es utilizada ampliamente para la estimulación de la CPFdl. La estimulación de alta frecuencia parece ser una alternativa fundamentada con resultados significativos, además de ser más efectiva al aplicarse durante el periodo de reconsolidación de la memoria. En cuanto a la conductancia de la piel como variable de respuesta, se recomienda utilizar algunos parámetros adicionales a la RCP por las variaciones individuales que se presentan en los sujetos de estudio. Debido a la escasez de literatura, es evidente que se requiere mayor investigación en esta área, ya que la EMT podría ser un tratamiento potencial con mayor porcentaje de éxito a largo plazo. Los estudios en animales serían importantes para la creación de protocolos definitivos (enfocados en la estimulación de alta frecuencia), además de los ensayos clínicos donde se incluyan pacientes diagnosticados con TEPT o TAG.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Financiamiento

Trabajo financiado por DGAPA-PAPIIT IN-220120 a L V-D.

## Contribución de los autores

Conceptualización y diseño, A.R-L., L.V-D.; Metodología, A.R-L.; Análisis e interpretación de datos, A.R-L.; Redacción del manuscrito, A.R-L., L.V-D.; Preparación del borrador original, A.R-L., L.V-D.; Redacción revisión y edición del manuscrito, A.R-L., L.V-D.

## Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5a ed. American Psychiatric Association; 2013.
2. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
3. Stein MB, Sareen J. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2059–2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1502514>
4. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 2015;1(1):1–22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>
5. Miller KE, Brownlow JA, Gehrman PR. Sleep in PTSD: treatment approaches and outcomes. *Curr Opin Psychol.* 2020;34:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.08.017>
6. Tan SZK, Sheng V, Chan Y-S, Lim LW. Eternal sunshine of the neuromodulated mind: Altering fear memories through neuromodulation. *Exp Neurol.* 2019;314:9–19. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.004>
7. Kim WB, Cho J-H. Encoding of contextual fear memory in hippocampal–amygdala circuit. *Nat Commun.* 2020;11(1):1382. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15121-2>
8. Guhn A, Dresler T, Andreatta M, Müller LD, Hahn T, Tupak SV, et al. Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:44. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00044>
9. Siegmund A, Golfels F, Finck C, Halisch A, R ath D, Plag J, et al. d-Cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2011;45(8):1042–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.020>



10. Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A Meta-Analysis of D-Cycloserine and the Facilitation of Fear Extinction and Exposure Therapy. *Biol Psychiatry*. 2008;63(12):1118–1126. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.012>
11. Schiller D, Monfils M-H, Raio CM, Johnson DC, Ledoux JE, Phelps EA. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*. 2010;463(7277):49–53. <https://doi.org/10.1038/nature08637>
12. Ney LJ, Laing PAF, Steward T, Zuj DV, Dymond S, Felmingham KL. Inconsistent analytic strategies reduce robustness in fear extinction via skin conductance response. *Psychophysiology*. 2020;57(11):e13650. <https://doi.org/10.1111/psyp.13650>
13. Laine CM, Spitzer KM, Mosher CP, Gothard KM. Behavioral Triggers of Skin Conductance Responses and Their Neural Correlates in the Primate Amygdala. *J Neurophysiol*. 2009;101(4):1749–1754. <https://doi.org/10.1152/jn.91110.2008>
14. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. el 19 de julio de 2007;55(2):187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
15. Pascual-Leone A, Tormos J. Estimulación magnética transcranial: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol*. 2008;46:S3. <https://doi.org/10.33588/rn.46S01.2008081>
16. Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, Ornelas AC, Nierenberg AA, Camprodon J, et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9(6):e01284. <https://doi.org/10.1002/brb3.1284>
17. Philip NS, Barredo J, van 't Wout-Frank M, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL. Network Mechanisms of Clinical Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2018;83(3):263–272. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.07.021>
18. Marković V, Vicario CM, Yavari F, Salehinejad MA, Nitsche MA. A Systematic Review on the Effect of Transcranial Direct Current and Magnetic Stimulation on Fear Memory and Extinction. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2021;15. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2021.655947/full>
19. McElroy E, Patalay P, Moltrecht B, Shevlin M, Shum A, Creswell C, et al. Demographic and health factors associated with pandemic anxiety in the context of COVID-19. *Br J Health Psychol*. 2020;25(4):934–944. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12470>
20. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66(5):504–511. <https://doi.org/10.1177/0020764020927051>
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89. doi: 10.1136/bmj.n71
22. Isserles M, Tendler A, Roth Y, Bystritsky A, Blumberger DM, Ward H, et al. Deep Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Brief Exposure for Posttraumatic Stress Disorder: A Prospective Multisite Randomized Trial. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322321012646>
23. Raji T, Nummenmaa A, Marin M-F, Porter D, Furtak S, Setsompop K, et al. Prefrontal Cortex Stimulation Enhances Fear Extinction Memory in Humans. *Biol Psychiatry*. 2018;84(2):129–137. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.022>
24. Borgomaneri S, Battaglia S, Garofalo S, Tortora F, Avenanti A, di Pellegrino G. State-Dependent TMS over Prefrontal Cortex Disrupts Fear-Memory Reconsolidation and Prevents the Return of Fear. *Curr Biol*. 2020;30(18):3672–3679.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.091>
25. Deng J, Fang W, Gong Y, Bao Y, Li H, Su S, et al. Augmentation of fear extinction by theta-burst transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in humans. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2021;46(2):E292–302. <https://doi.org/10.1503/jpn.200053>
26. Bilek E, Schäfer A, Ochs E, Esslinger C, Zangl M, Plichta MM, et al. Application of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to the DLPFC Alters Human Prefrontal–Hippocampal Functional Interaction. *J Neurosci*. 2013;33(16):7050–7056. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3081-12.2013>
27. Zibman S, Pell GS, Barnea-Ygael N, Roth Y, Zangen A. Application of transcranial magnetic stimulation for major depression: Coil design and neuroanatomical variability considerations. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;45:73–88. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.009>
28. Cao X, Deng C, Su X, Guo Y. Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Front Psychiatry*. 2018;9:413. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00413>



29. White D, Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2015;27(3):192–196. PMID: 26247218
30. Balderston NL, Beydler EM, Roberts C, Deng Z-D, Radman T, Lago T, et al. Mechanistic link between right prefrontal cortical activity and anxious arousal revealed using transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):694–702. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0583-5>
31. Balderston NL, Beydler EM, Goodwin M, Deng Z-D, Radman T, Lubner B, et al. Low-frequency parietal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces fear and anxiety. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0751-8>
32. Izquierdo I, Furini CRG, Myskiw JC. Fear Memory. *Physiol Rev*. 2016;96(2):695–750. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2015>
33. Fullana MA, Dunsmoor JE, Schruers KRJ, Savage HS, Bach DR, Harrison BJ. Human fear conditioning: From neuroscience to the clinic. *Behav Res Ther*. 2020;124:103528. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103528>
34. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci*. septiembre de 2011;13(3):263–278. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin
35. Isserles M, Shalev AY, Roth Y, Peri T, Kutz I, Zlotnick E, et al. Effectiveness of Deep Transcranial Magnetic Stimulation Combined with a Brief Exposure Procedure in Post-Traumatic Stress Disorder – A Pilot Study. *Brain Stimulat*. 2013;6(3):377–383. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.008>
36. Baek K, Chae J-H, Jeong J. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fear extinction in rats. *Neuroscience*. 2012;200:159–165. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.09.050>
37. Legrand M, Troubat R, Brizard B, Le Guisquet A-M, Belzung C, El-Hage W. Prefrontal cortex rTMS reverses behavioral impairments and differentially activates c-Fos in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Brain Stimulat*. 2019;12(1):87–95. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.003>
38. Klavir O, Genud-Gabai R, Paz R. Low-frequency stimulation depresses the primate anterior-cingulate-cortex and prevents spontaneous recovery of aversive memories. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2012;32(25):8589–8597. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6481-11.2012>
39. Vergara EF, Behrens MI. Red neural por defecto y enfermedad de Alzheimer. *Rev Médica Chile*. 2013;141(3):375–380. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000300014>
40. Coutinho JF, Fernandesl SV, Soares JM, Maia L, Gonçalves ÓF, Sampaio A. Default mode network dissociation in depressive and anxiety states. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(1):147–157. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9375-7>
41. White EC, Graham BM. Low estradiol is linked to increased skin conductance, but not subjective anxiety or affect, in response to an impromptu speech task. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:30–38. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.023>
42. Sartin-Tarm A, Ross MC, Privatsky AA, Cisler JM. Estradiol Modulates Neural and Behavioral Arousal in Women With Posttraumatic Stress Disorder During a Fear Learning and Extinction Task. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020;5(12):1114–1122. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.04.012>
43. Lissek S, Powers AS, McClure EB, Phelps EA, Woldehawariat G, Grillon C, et al. Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behav Res Ther*. 2005;43(11):1391–1424. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.10.007>
44. Li H, Wang J, Li C, Xiao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9):CD009083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009083.pub2>