

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL
BILATERAL CON BOBINA DE DOBLE CONO EN EL
TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN REFRACTARIA CON
ANSIEDAD COMÓRBIDA SEVERA**



ASESOR

PEDRO JESUS MENDOZA ARANA

LIMA - PERÚ

2024



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada

CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL BILATERAL CON BOBINA DE DOBLE CONO
EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN REFRACTARIA CON
ANSIEDAD COMÓRBIDA SEVERA**

TESIS

**PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA**

**PRESENTADA POR
LUIS ALFONSO LOPEZ CHAU PASTOR**

ASESOR

DR. PEDRO JESUS MENDOZA ARANA

LIMA, PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Teodoro Oscanoa Espinoza, doctor en Medicina

Miembro: Humberto Liu Bejarano, doctor en Medicina

Miembro: Alberto Salazar Granara, doctor en Medicina

A mis padres Alfonso y Ada, por su ayuda incondicional y soporte en todo momento. Por ellos aprendí a enfrentar las dificultades de la vida con dignidad, una sonrisa y sin desfallecer en el intento. Mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño se los debo a ellos, y todo con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio

A Itala, mi compañera y cómplice, por su comprensión, alegría y paciencia , y por ser tal y como es. Es la persona que ha presenciado las dificultades de ser un investigador independiente. Ella me completa para conseguir un equilibrio que me permita dar lo mejor de mí. Nunca le podré estar suficientemente agradecido

A mis hijos, Matías, Salvador y Leandro, porque sin ellos mi vida no tendría sentido; son quienes me impulsan a tratar de ser un buen ejemplo cada día y dejarles un mundo mejor. Los amo

AGRADECIMIENTOS

A Mike Kabar, director, investigador y médico psiquiatra del Instituto de Neuroestimulación de Lima por brindarme todo el apoyo, recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. No hubiese podido arribar a estos resultados de no haber sido por su incondicional apoyo y enseñanzas.

Al “*profe*” José Zevallos, quien compartió conmigo la intensidad necesaria para poder descubrir el apasionante mundo de la estadística y el análisis de datos.

Al Callao y al Sport Boys. Gracias por enseñarme que ganar o perder no es importante. Lo importante es dar lo mejor de uno en todo momento para tener siempre la frente en alto.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	6
III. METODOLOGÍA	22
IV. RESULTADOS	29
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	43
VII. RECOMENDACIONES	45
FUENTES DE INFORMACIÓN	46
ANEXOS	

RESUMEN

La estimulación magnética transcraneal repetitiva es un procedimiento no invasivo para mejorar los síntomas de la depresión. Regiones más profundas del cerebro podrían ser estimuladas con las recientemente desarrolladas bobinas de doble cono. Existe limitada evidencia sobre su eficacia en pacientes con depresión resistente y ansiedad severa. El objetivo de este estudio es proporcionar evidencia sobre la eficacia de ondas Theta Burst intermitente seguida de 1 Hz para mejorar los síntomas de la ansiedad y depresión. 38 pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento (PHQ-9 \geq 10) y ansiedad severa (HAM-A \geq 20) fueron reclutados. La media de tratamientos previos sin respuesta fue de 3.92 (DE=1.74). Durante un periodo de 22.26 días en promedio, tripletes de onda theta al 85 % del umbral motor en reposo seguidos de pulsos continuos de 1 Hz al 120 % del umbral motor en reposo fueron administrados utilizando un dispositivo Neuro-MSX (Neurosoft) aprobado por la FDA. Se clasificaron por clase terapéutica todo tratamiento farmacológico simultáneo. El 52,63% (n=20) respondió al tratamiento con disminución clínica de los síntomas depresivos y el 47.36% (n=18) logró respuesta a los síntomas de ansiedad. Se observó una relación entre la severidad inicial de síntomas depresivos y el desenlace de respuesta al tratamiento para ansiedad (p=0.011). La estimulación magnética transcraneal repetitiva bilateral con ondas theta y ondas de baja frecuencia de manera secuencial y usando una bobina de doble cono mejoró los síntomas de depresión y los síntomas de ansiedad severa (p<0.05). La severidad inicial de síntomas depresivos puede influir en la respuesta al tratamiento y esto debe confirmarse con estudios controlados con placebo y muestras más grandes.

Palabras clave: Estimulación magnética transcraneal, trastorno depresivo resistente al tratamiento, ansiedad.

ABSTRACT

Repetitive transcranial magnetic stimulation is a non-invasive procedure to improve symptoms of depression. Deeper regions of the brain could be stimulated with the recently developed double cone coils. There is limited evidence for its efficacy in patients with resistant depression and severe anxiety. The aim of this study is to provide evidence on the efficacy of intermittent Theta Burst waves followed by 1 Hz to improve symptoms of anxiety and depression. 38 patients with a diagnosis of treatment-resistant depression (PHQ-9 \geq 10) and severe anxiety (HAM-A \geq 20) were enrolled. The mean number of previous unresponsive treatments was 3.92 (SD=1.74). Over a period of 22.26 days on average, theta wave triplets at 85 % of resting motor threshold followed by continuous 1 Hz pulses at 120 % of resting motor threshold were administered using an FDA-approved Neuro-MSX device (Neurosoft). All concurrent pharmacological treatment was classified by therapeutic class. 52.63% (n=20) responded to treatment and 47.36% (n=18) achieved response to anxiety symptoms. A relationship was observed between the initial severity of depressive symptoms and the outcome of response to treatment for anxiety ($p=0.011$). Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation with theta waves and low frequency waves sequentially and using a double cone coil improved depressive symptoms and severe anxiety symptoms ($p<0.05$). The initial severity of depressive symptoms may influence the response to treatment and this needs to be confirmed with placebo-controlled studies and larger samples.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, Depressive Disorder, Treatment-resistant, Anxiety

NOMBRE DEL TRABAJO

EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL BILATERAL CON BOBINA DE DOBLE CONO EN EL TRATAMIENTO

AUTOR

LUIS ALFONSO LOPEZ CHAU PASTOR

RECuento de palabras

14459 Words

RECuento de caracteres

80632 Characters

RECuento de páginas

66 Pages

Tamaño del archivo

8.3MB

Fecha de entrega

Apr 1, 2024 9:21 AM GMT-5

Fecha del informe

Apr 1, 2024 9:22 AM GMT-5

● **16% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 16% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 13% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción de la situación problemática

La depresión mayor es un trastorno mental bastante común que, de acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), afectaría a más de doscientos sesenta millones de personas a nivel mundial (1). Es una de las tres causas más importantes de años perdidos por discapacidad, y la carga global que representan los pacientes aquejados por ella aumentó considerablemente en los años recientes (2). El trastorno depresivo afecta a personas sin distinción de edad, de ambos géneros, y por ello es una importante preocupación para los gestores de salud pública ya que implica un alto uso de productos y servicios y tiene costos indirectos relacionados, como el ausentismo laboral. Durante la última década, este ha superado a patologías crónicas como las neoplasias y los trastornos metabólicos en cuanto a carga de enfermedad, tomando en consideración costos directos e indirectos (3,4,5)

A nivel global, la prevalencia de vida es de 15-18% (6). Sin embargo, en distintos estudios para evaluar las características epidemiológicas de la población que fueron llevados a cabo en el Instituto Nacional de Salud Mental en el 2015 y 2018, respectivamente, se reportaron cifras de prevalencia de vida de trastornos depresivos de 30.3% para Lima Metropolitana y 38.3% en una muestra de algunas otras regiones del Perú (6,7). El incremento en el desempleo y la situación sanitaria reciente podrían incrementar los niveles de prevalencia.

El objetivo principal del tratamiento antidepresivo es obtener remisión de los síntomas y lograr que el paciente preserve la funcionalidad. Existen diversas opciones terapéuticas siendo los antidepresivos la opción más usada. Se continúan buscando distintas alternativas de tratamiento ya que aproximadamente un tercio de quienes reciben una intervención farmacológica no responden a ella. A pesar de que no existen consensos definitivos en la definición de depresión resistente al tratamiento (DRT), Tamayo et al. (8) y

Gaynes (9) han propuesto considerar DRT a aquellas personas que han fallado a uno o dos esquemas antidepresivos de adecuada dosis y duración.

Adicionalmente, la ansiedad comórbida es bastante común, ya que un 45 a 67% de las personas con trastorno depresivo mayor padecen esta comorbilidad (10). Las personas con este síndrome ansioso depresivo presentan un fenotipo neurobiológico distinto a aquellos que padecen de esta enfermedad en su forma no ansiosa. Estas diferencias neurobiológicas han sido caracterizadas en la función del eje hipotálamo-hipófisis, en neuroimágenes tanto estructurales como funcionales y algunos marcadores inflamatorios (10).

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) es una alternativa terapéutica de eficacia y seguridad comprobada para tratar la enfermedad depresiva, tanto como monoterapia o en combinación con psicoterapia y/o farmacoterapia. Sin embargo, los factores que pueden influir en la eficacia de un esquema de tratamiento son diversos. La EMTr puede ser unilateral o bilateral; la frecuencia, número e intervalo de pulsos, así como la forma de la bobina, son factores que influyen en los resultados terapéuticos (11).

Existe potencial para mejorar la eficacia de la EMTr ya que existe evidencia de mejoras optimizando el número de pulsos y los parámetros de estimulación, además del desarrollo de modelos de bobinas y también de la combinación de distintos esquemas con estimulación bilateral. Estos protocolos buscan ser eficientes para los sistemas de salud como una alternativa en evaluaciones de tecnologías sanitarias. La EMT es más costo efectiva que los tratamientos antidepresivos como indica el estudio de Nguyen y Gordon (12).

1.2 Problema de investigación

¿Es la EMT bilateral (ráfaga theta y baja frecuencia) usando una bobina de doble como una opción eficaz para tratar la depresión resistente con ansiedad comórbida?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Determinar si la EMT bilateral con una bobina doble cono, usando ráfaga de onda Theta intermitente (ERTi) en la corteza prefrontal dorso lateral (CPF DL) izquierda y 1Hz en la CPF DL derecha, reduce la sintomatología depresiva y/o ansiosa en pacientes con depresión resistente al tratamiento y ansiedad comórbida.

1.3.2 Específicos

Evaluar la respuesta al tratamiento antidepresivo usando el cuestionario PHQ-9.

Evaluar la remisión de síntomas usando el cuestionario PHQ-9

Evaluar la respuesta al tratamiento anti-ansioso usando el cuestionario HAM-A.

Evaluar la remisión de síntomas ansiosos usando el cuestionario HAM-A

Evaluar la relación entre la severidad inicial de síntomas depresivos y la respuesta al tratamiento.

Además, describir las características clínicas y demográficas como el número de fallas terapéuticas, tiempo de enfermedad, tratamientos concomitantes, edad y su relación con la eficacia al tratamiento.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia y viabilidad

La investigación se justifica, ya que debido a la considerable carga de la enfermedad y la naturaleza refractaria al tratamiento de estos trastornos, es notoria la necesidad de nuevas opciones y mejores esquemas de tratamiento. La EMTr, es una técnica no invasiva que aplica patrones de pulsos electromagnéticos a regiones más superficiales de la corteza cerebral para despolarizar neuronas. La estimulación repetitiva regula a la baja las

propiedades electroquímicas de ese grupo neuronal, y ese sería uno de los mecanismos de acción detrás de su potencial terapéutico.

Muchos factores pueden disminuir la eficacia de la EMTr en pacientes con esta forma clínica. La estimulación unilateral, metodología subóptima para ubicar la CPFDL o estimulación insuficiente (basada en distancia bobina-corteza), son algunos de los factores. Dentro de estos factores, se ha observado que la bobina de doble cono ofrece una mejor relación *profundidad-foco* en la región a estimular.

Los resultados del estudio permitirán determinar si un curso de tratamiento bilateral de EMTr es eficaz para tratar pacientes con enfermedad depresiva y ansiedad comórbida. Actualmente, los esquemas aprobados por la FDA son de 37.5 minutos y de 19 minutos y 3 minutos, este último es unilateral y no es para pacientes con DRT con ansiedad comórbida. Los resultados del presente estudio ayudarán a evaluar si la estimulación bilateral como esquema de tratamiento con EMT usando una bobina de doble cono implican un cambio en la sintomatología ansiosa y su relación con la respuesta antidepresiva en aquellos pacientes que han fallado a dos o más esquemas de antidepresivos.

El estudio es viable, se desarrolló en las instalaciones de INEL (Instituto de Neuroestimulación de Lima); la institución cuenta con tres dispositivos de EMT marca Neurosoft® con sus respectivas bobinas de doble cono. La institución cuenta con profesionales médicos y técnicos con experiencia en la administración del tratamiento y se cuenta con la colaboración de la dirección médica de INEL para la conducción del estudio en su totalidad. Los pacientes fueron invitados a participar durante la consulta médica psiquiátrica en el Instituto; aceptaron y firmaron un consentimiento informado.

1.5 Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones de la presente investigación se puede mencionar que no explora la durabilidad de la respuesta. La dificultad de enmascarar el brazo de tratamiento tanto para el paciente como para el médico tratante le da las

características de cuasi experimental debido a que no es posible aleatorizar a un brazo control con las bobinas disponibles. En el mercado pueden encontrarse algunas bobinas placebo pero al momento de este estudio no existían disponibles aquellas con forma de doble cono.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el año 2002, Conca et al. (13) incluyó a 36 pacientes con depresión que recibían medicación y fueron dispuestos en tres grupos (n=12) de distintos esquemas de estimulación. El primer grupo recibió estimulación bilateral (10Hz en la CPFDL izquierda y 1Hz en la CPFDL derecha), ambas estimulaciones a 110% del umbral motor usando una bobina en forma de ocho. El segundo grupo recibió impulsos alternados de 10Hz y 1Hz sólo en la CPFDL izquierda, y el tercer grupo solamente recibió estimulación de 10Hz en el lado izquierdo. A pesar de que no se encontraron diferencias de eficacia entre los grupos, hubo diferencias significativas en los efectos adversos reportados, por lo que se evidenciaba ya que las distintas posiciones y frecuencias de estimulación tienen distintos efectos con posible relevancia clínica.

Fitzgerald et al. 2006(14), en un importante estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo incluyó (n=50) pacientes con DRT aleatorizados en dos brazos de intervención. El primer brazo (n=25) recibió tratamiento secuencial de 1Hz en la CPFDL derecha en tres trenes de 140 segundos, con un intervalo de 30 segundos entre cada grupo de pulsos de estimulación a 110% del umbral motor. La estimulación en la CPFDL izquierda fue de 10Hz en 15 grupos de pulsos de 5 segundos de duración con intervalo de 25 segundos entre cada tren. La estimulación con placebo fue con parámetros similares a los tratamientos activos, produciendo una sensación similar en el cuero cabelludo pero limitada actividad intra cortical.

Luego de 10 sesiones de tratamiento divididas en 2 semanas, los pacientes fueron nuevamente evaluados por un psiquiatra para determinar el cambio en la escala de depresión usada en el estudio. (Montgomery-Asberg). Aquellos pacientes con una disminución de más del 20% en la escala fueron calificados como “respondedores iniciales” y tuvieron 7 días adicionales de tratamiento activo. Al final de ese periodo eran evaluados nuevamente y si tenían una reducción adicional de 10% en la escala Montgomery-Asberg, recibían una otro

periodo de tratamiento. Aquellos pacientes que no presentaban respuesta al tratamiento activo eran retirados del estudio, y aquellos que no respondían en el brazo placebo eran invitados a participar a una fase de tratamiento abierto.

Aquellos pacientes tratados con estimulación bilateral tuvieron mayor respuesta clínica ($p < 0.05$) (44% vs. 8%). Adicionalmente, una mayor proporción de pacientes (36% vs 0%) alcanzaron la remisión clínica de síntomas ($p = 0.005$).

Los paradigmas de tratamiento bilaterales y a distintas frecuencias han sido estudiados por McDonald, et al. en el 2011 (15), como método para encontrar mejoras en la eficacia antidepressiva. En un grupo de 141 pacientes que formó parte de un estudio multicéntrico para probar la eficacia del incremento de estimulaciones hasta alcanzar la remisión, se incluyó a un grupo de pacientes con DRT para que reciban en 3 fases distintos tratamientos. En la fase 1 los pacientes recibían pulsos de 10Hz por 4 segundos a una intensidad 120% del umbral motor. Esto, seguido de intervalos de 26 segundos hasta completar 75 trenes de tratamiento que se administraban en 37.5 minutos y un total de 3000 pulsos por sesión. Luego de tres semanas de tratamiento, eran evaluados por un clínico para determinar remisión. Si los pacientes remitían, pasaban a la fase 3 de seguimiento. Aquellos que mejoraron, pero no remitían, continuaron en la fase 1 durante 3 semanas adicionales y la evaluación clínica con una escala de depresión se les realizó dos veces por semana. Si continuaban mejorando, podían seguir 3 semanas más en la fase 1. Aquellos voluntarios que no mostraron mejora fueron invitados a participar a la fase 2 de etiqueta abierta. En este diseño, aquellos incluidos en la fase 2 fueron aquellos que fallaron al tratamiento en la fase 1 y aceptaron participar en la fase 2.

Los parámetros de estimulación de la fase 2 fueron iguales a los de la fase 1. Luego de 3 semanas se realizó otra evaluación clínica. Aquellos que mejoraban tenían la opción de continuar, y aquellos que no tenían mejoría clínica en la escala de depresión usada (Escala de Hamilton HAM-D) terminaban su participación en el estudio.

Los pacientes que ingresaron a la fase 2 tuvieron un 30.5% de remisión en comparación con aquellos que estuvieron en la fase 1 controlada con placebo

(14.1% tratamiento activo y 5.1% placebo). Es importante considerar que aquellos con DRT habían tenido en promedio 1.6 tratamientos con fármacos, por lo que los resultados son alentadores. Es de especial interés que el 26% de los participantes que pasó al brazo de tratamiento de 1Hz en el lado derecho, tuvieron remisión, sin que esto estuviera relacionado con haber recibido tratamiento activo o placebo en la fase 1.

La estimulación magnética repetitiva es una terapia que tiene evidencia robusta de eficacia en pacientes con depresión mayor. En un meta análisis (16) publicado por Berlim et al. en el año 2013, en donde se incluyeron 7 estudios aleatorizados controlados con placebo, con un total de 279 sujetos con este trastorno. El análisis de estos estudios arrojó que el 24.7% que recibió estimulación bilateral tuvo respuesta, en comparación con un 6.8% en el placebo. De igual modo, 19% de EMTr vs 2.6% en el brazo placebo para remisión.

En un estudio piloto aleatorizado (17) se utilizó un paradigma de estimulación llamado Estimulación en Ráfaga Theta (ERT). Se incluyó pacientes en dos grupos (n=16) para recibir ERT intermitente (ERTi) en la CPFDL izquierda y ERT continua en la CPFDL derecha o placebo en ambos hemisferios usando una bobina de en figura de ocho. La estimulación fue realizada al 80% del umbral motor. La ERTi fue aplicada 20 veces por 2 segundos cada 10 segundos y la ERT continua durante 40s. Se evaluó la eficacia de la intervención usando la escala de Montgomery Asberg, y los 44% pacientes en el brazo recibiendo estimulación tuvieron remisión, lo cual fue significativamente mayor que en el brazo de placebo (p=0.047)

En otro estudio que incluyó 60 pacientes con depresión refractaria, estos fueron reclutados y aleatorizados en 4 grupos para recibir en el grupo A: ERTc; grupo B: ERTi; grupo C: combinación de ERTi y ERTc, y grupo D: Placebo. (n=15) en cada grupo. Luego de dos semanas de estimulación, los síntomas de depresión mejoraron en todos los grupos. Los grupos B y C tuvieron mayor respuesta antidepresiva como se refleja en la disminución de los puntajes de depresión en comparación con los grupos A y D (p=0.001), inclusive luego de ajustar los grupos por edad y refractariedad al tratamiento farmacológico.

Se encontró un efecto placebo significativo en pacientes con baja refractariedad, a diferencia de aquellos pacientes con refractariedad alta. Existió una correlación significativa entre las puntuaciones de refractariedad y las respuestas al tratamiento. La refractariedad fue un factor significativo que predijo negativamente la eficacia de la ERT ($p=0.039$) (18).

En un estudio piloto publicado por White et al. 2015(19), en donde ($n=13$) adultos con trastorno depresivo mayor y además con trastorno de ansiedad generalizada comórbida; fueron tratados con EMTr bilateral recibiendo 1000 pulsos a 1Hz en la CPFDL derecha y 10Hz en la CPFDL izquierda. Los pacientes recibieron entre 24 y 36 sesiones. Se consideró respuesta a aquellos pacientes con un 50% o más de reducción en los puntajes de depresión y ansiedad en comparación con el basal, y respuesta a aquellos que puntuaron <5 en GAD-7 y <8 en HAM-D-21.

Luego del periodo de tratamiento, 84.6% de los pacientes tuvieron remisión de los síntomas de ansiedad y 76.9% remisión de los síntomas de depresión. Luego de realizar una prueba t pareada comparando los puntajes iniciales y finales, hubo diferencias significativas en ambas variables ($p<0.0005$). El estudio reportó una disminución de un 65% y un 75% en los síntomas de depresión y ansiedad, respectivamente, lo cual contrasta con otros resultados (20) que reportaron 35% de reducción en depresión y 32% de reducción en ansiedad, lo cual podría sugerir la importancia de administrar el tratamiento primero en la CPFDL derecha y luego la izquierda.

Prasser et al. (21), en el 2015 realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo de 3 brazos para evaluar la seguridad y eficacia de un esquema de ráfaga theta bilateral (continua en la CPFDL izquierda e intermitente en la derecha), un esquema de estimulación de 1Hz en la CPFDL derecha y 10Hz en la izquierda y un brazo placebo, sin lograr encontrar una diferencia con el brazo de placebo. El estudio tuvo una duración de 15 sesiones y fue utilizando una bobina de figura de 8.

La estimulación con ráfaga Theta (ERT), a diferencia de la estimulación de 10Hz, emula los ritmos Theta endógenos, lo cual puede mejorar la potenciación sináptica de largo plazo como indican diversas publicaciones (22) (11). Y un estudio aleatorizado que motivó la aprobación de la FDA como tratamiento para la depresión resistente (Blumberger et al. 2018) (23), incluyó a (n=205) pacientes a recibir una estimulación de 10Hz y (n=209) a recibir ERTi. Este fue un estudio de no inferioridad en donde la hipótesis nula era que la escala de Hamilton de depresión final del brazo de 10Hz sería al menos 2.25 puntos mejor que la de ERTi. La hipótesis alterna (no inferioridad) era que la diferencia sería menos de 2.25 puntos. La conclusión que permitió la aprobación de este nuevo esquema de tratamiento fue que la ERTi no fue inferior a la estimulación de 10Hz para el tratamiento de la depresión. Ambos tratamientos tuvieron perfiles similares en eficacia, seguridad y tolerabilidad.

En línea con los resultados heterogéneos de los estudios aleatorizados controlados con placebo y ERT, se llevó a cabo un meta análisis (24) exploratorio incluyendo a los pacientes que participaron en estudios aleatorizados entre enero del 2001 y septiembre del 2016. Los objetivos medidos fueron cuantificados antes y después del tratamiento, puntajes en la escala de Hamilton de depresión, así como respuesta, remisión y tasa de abandono.

Se incluyeron datos de 5 estudios aleatorizados, contando un total de 221 sujetos con depresión mayor. Los cambios en la escala de Hamilton fueron significativos ($p=0.003$), indicando una diferencia en la intervención a favor de ERT comparada a placebo en términos de respuesta (35.6% vs 17.5%; $p=0.005$) aunque los grupos no presentaron esa diferencia en cuanto a remisión (18.6% vs 10.7%; $p=0.1$). Finalmente, los análisis de subgrupos indicaron que la ERT bilateral y unilateral parecen ser los protocolos de estimulación más promisorios.

En el año 2018 (25) se realizó un análisis retrospectivo de un grupo de pacientes con depresión desde moderada a severa que recibieron al menos 20 sesiones bilaterales de ERT. 4 minutos de pulsos de 20Hz ERT continua y 27 minutos de ERTi. 72% (42/58) de los pacientes tuvieron remisión y 83% (48/58) tuvieron respuesta. Es de importancia resaltar que 60% de los pacientes que habían

fallado a terapia EMT convencional previa y 67% de los que fallaron a Terapia Electroconvulsiva remitieron con este protocolo.

Un grupo de pacientes que presentan altas tasas de DRT son los adultos mayores. La EMT es una alternativa terapéutica no farmacológica para ellos puesto que normalmente reciben múltiples fármacos. En una publicación del 2019 (26) se incluyeron los resultados de dos estudios clínicos previos que exploraron la eficacia de estimulación de alta frecuencia unilateral en la CPFDL izquierda de 10Hz y bilateral que adicionaba pulsos de 1Hz en CPFDL derecha inmediatamente después, usando en ambos casos una bobina en forma de ocho. Los pacientes eran adultos entre 60 y 85 años con diagnóstico de depresión mayor (puntaje mayor de 19 en la escala de Hamilton) y tenían que haber fallado al menos a dos esquemas de tratamiento antidepresivo.

Los participantes fueron aleatorizados a cualquiera de los tres brazos (unilateral n=11, bilateral n=20 y placebo n=12). Los participantes que no atendieron a más de dos sesiones consecutivas fueron retirados del estudio. La proporción de pacientes que abandonaron o fueron retirados del estudio no fue significativamente distinta entre los grupos.

Las tasas de remisión fueron significativamente distintas en los 3 brazos del estudio: 40% en el brazo de tratamiento bilateral, 0% en el unilateral y 0% en el brazo de placebo (Fisher $P=0.014$). Lo mismo sucedió cuando se evaluó la respuesta al tratamiento: 45% en el brazo de estimulación bilateral, 0% en el brazo unilateral y 16.7% en el brazo de placebo. (Fischer $P=0.016$).

En un estudio piloto de Kabar et al en el 2019 (27), que evaluó pacientes con depresión unipolar resistente y ansiedad comórbida donde recibieron un esquema bilateral de (Ráfaga Theta + 1Hz), se reportó que 50% respondieron al tratamiento antidepresivo y 28% mostraron remisión de síntomas. Respecto al manejo de la ansiedad comórbida, 44% tuvieron respuesta al tratamiento y 22% remisión de síntomas.

Chen et al., en el 2019 (28), analizaron los datos agrupados de 3 estudios clínicos en el manejo de síntomas ansiosos en trastorno depresivo mayor. Los esquemas incluidos en el análisis combinado eran: alta frecuencia en el lado izquierdo, baja frecuencia en el derecho y bilateral. No se encontraron diferencias en el análisis realizado en los tres grupos, ya que todos mostraron equivalencia terapéutica. Es de notar que los síntomas ansiosos en los tres estudios también mejoraron. Una limitación que tuvieron los tres estudios analizados es que usaron una bobina en figura de 8 que no permite estimular áreas más profundas de la corteza que podrían estar involucradas directamente en la génesis de la ansiedad.

En un análisis retrospectivo recolectado entre 2016 y 2018 (29) se incluyeron los datos de 61 pacientes con DRT, y con comorbilidades psiquiátricas. Se consideró como respuesta al tratamiento a aquellos que tuvieron una caída de 50% o más respecto a la evaluación psiquiátrica anterior, y una respuesta parcial a aquellos que tuvieron una disminución entre 25% y 49%. Se utilizaron diversas escalas: como depresión de Hamilton (HAM-D), *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S), *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) y *General Anxiety Disorder Scale-7* (GAD-7). 59/61 pacientes recibieron el protocolo de EMTr aprobado por la FDA (30). Las cuatro mediciones utilizadas mostraron respuestas similares con correlación positiva entre los 4 instrumentos ($p < 0.005$), tanto en ansiedad como en depresión.

En una extensa revisión recientemente publicada por Lefaucheur (11), resume a los estudios con un esquema bilateral para el tratamiento de la depresión mayor como contradictorios y resalta la necesidad de generar mayor cantidad de evidencia al respecto.

2.2 Bases teóricas

Las diferencias funcionales y la posible correlación clínica de paradigmas de alta (>10Hz) y baja frecuencia (1-5Hz) de EMTr son explorados desde hace varios años. En un estudio cruzado, doble ciego y controlado con placebo (Speer et al., 2000) (31), (n=10) pacientes con depresión mayor sin medicación se les realizó

una tomografía por emisión de positrones para evaluar el flujo sanguíneo cerebral regional. La evaluación por imágenes se realizó al iniciar el estudio, y luego, 72 horas después de 10 sesiones diarias de tratamiento con EMTr 20Hz y 10 sesiones diarias de 1Hz de forma aleatoria. La EMT fue administrada en la corteza pre frontal izquierda a 100% del umbral motor.

La estimulación de 20Hz sobre la corteza pre frontal estuvo significativamente asociada con incremento en el flujo sanguíneo en la misma zona, el giro cingulado y la amígdala izquierda. De manera bilateral en la ínsula, ganglios basales, hipocampo, parahipocampo, tálamo y cerebelo.

Por otro lado, la estimulación a 1Hz estuvo asociada con disminución del flujo sanguíneo significativamente en pequeñas áreas de la corteza pre frontal derecha, corteza temporo medial izquierda, ganglios basales izquierdo y amígdala izquierda. De igual manera, los cambios de humor también estuvieron inversamente relacionados, de tal manera que aquellos individuos que mejoraban con una frecuencia, desmejoraban con la otra.

Es importante resaltar que este estudio permitió determinar que hay cambios persistentes en el flujo sanguíneo cerebral en las regiones límbicas y paralímbicas bilaterales involucradas en la depresión producidas por frecuencia de 20Hz sobre la corteza pre frontal izquierda, mientras que la estimulación a 1Hz produce disminución del flujo bastante localizado en lugares como la amígdala izquierda. Esto demuestra que hay efectos opuestos dependientes de la frecuencia que pueden, además, modificar la actividad cerebral medida por flujo sanguíneo en lugares distantes.

El concepto original de ERT (Estimulación en Ráfaga Theta) proviene de la onda Theta de 4-7Hz del electroencefalograma registrado en el hipocampo de los roedores durante el comportamiento exploratorio. Estos patrones de onda son usados para provocar plasticidad neuronal en cortes histológicos de cerebros animales in vitro. Estos parámetros han sido adaptados a los modelos de los dispositivos de EMTr (Estimulación magnética transcraneal repetitiva). Estas ráfagas son administradas a 5Hz. La ERT es usualmente administrada a una

intensidad del 80% del umbral motor activo determinado por electromiografía, la cual se calcula al aplicar ERT en contracción máxima del músculo medido.

Huang et al., 2005 (32), propusieron dos paradigmas distintos de ERT que consisten en 1) tres ráfagas de pulsos a 50Hz repetidas a 5Hz (cada 200ms), siendo un total de 600 pulsos a 80% del umbral motor activo (UMA), constituyendo éste un tren continuo de 40 segundos (ERTc) o, 2) en un ciclo de estimulación de 2 segundos, seguido por una pausa de 8 segundos. Se demostró bajo este paradigma de los dos tipos de estimulación que: la ERTc reduce la excitabilidad cortical a largo plazo, y la ERTi la aumenta.

Los primeros paradigmas de estimulación en humanos fueron a manera de ERT continua, y luego han evolucionado hasta simular aquellos usados para producir potenciación de larga duración (PLD) en los potenciales evocados motores (MEP). Por otro lado, la ERTi facilita la excitabilidad cortical por 20 minutos, mientras que la ERTc conlleva a una inhibición de la excitabilidad cortical.

Se han propuesto diversos modelos teóricos para explicar el mecanismo de la ERT. Se postula que la PLD y la depresión de larga duración (DLD) son iniciadas por el ingreso de Ca^{2+} a la neurona postsináptica partiendo de que la ERT produce una mezcla de efectos inhibitorios y excitatorios cuya sumatoria se evidencia en la actividad cortical. De esta manera, la ERTi proporciona cortos trenes de estimulación de manera intermitente y mantiene al efecto excitatorio como dominante produciendo un efecto similar a la PLD, mientras que la ERTc produce un efecto similar a la DLD.

Se asume que este modelo implica el ingreso de Ca^{2+} a la neurona postsináptica produciendo de manera concurrente PLD y DLD, siendo el resultado final aquel efecto que es dominante. Esta teoría es respaldada por un estudio que demuestra que la disfunción de los receptores Inositol 1,4,5 trifosfato, que son requeridos para la PLD, resulta en una conversión de DLD a PLD, mientras que el bloqueo parcial de los receptores NMDAR que reducen el flujo de Ca^{2+} resulta en conversión de PLD a DLD.

Al igual que el resto de métodos de estimulación cerebral no invasiva, la respuesta fisiológica y clínica a los protocolos de ERT es altamente variable intra sujeto e inter sujeto. A pesar de que esto es considerable en la respuesta a la ERT, esta es mucho menor en un mismo individuo de un día a otro. La variabilidad intra individual se calculó en 12.6% y la inter individual en 41.4%, , 2016 (22).

Reportes de algunos estudios, revelan la relación entre la eficacia de EMTr y la conectividad funcional en reposo definida por la correlación temporal en la resonancia magnética funcional entre la CPFDL y la corteza cingulada subgenual anterior, que es objetivo en la estimulación cerebral profunda en pacientes con trastorno depresivo mayor. De igual manera, el *nucleus accumbens*, que ocupa un rol central en el sistema de recompensa, es otro blanco de la estimulación cerebral profunda (invasiva). La función del *región* está relacionada con la anhedonia, y la estimulación invasiva de esta región produce síntomas antidepresivos anti-ansiosos.

Du et al., 2017 (33), publicaron un interesante estudio en donde pusieron a prueba la hipótesis de que la fuerza de conectividad funcional entre la CPFDL y en *nucleus accumbens* podría predecir la respuesta a la EMTr. Se incluyó (n=22) pacientes con depresión sin medicación previa a un esquema de EMTr en la CPFDL izquierda por dos semanas para luego ser evaluados con resonancia magnética funcional. Evaluaron la asociación entre las imágenes basales y la mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión. Aquellos que tuvieron una mejora mas rápida tuvieron una correlación negativa en la conectividad funcional entre la CPFDL y el *nucleus accumbens*, en comparación con aquellos que no mejoraron.

Otra publicación, realizada por Rostami et al. 2017(34), buscó en un análisis retrospectivo por medio de regresión logística, evaluar predictores de respuesta en pacientes con depresión bipolar y depresión unipolar. Este análisis incluyó 248 pacientes (unipolar n=102, bipolar n=146) que recibieron al menos 20 sesiones de EMTr en la CPDFL (alta frecuencia, baja frecuencia y bilateral) para investigar predictores clínicos y demográficos de respuesta.

No se encontró efectos significativos en la respuesta proveniente del tipo de depresión. 45% de todos los pacientes (51.5% unipolar y 41% bipolar) respondieron al tratamiento. Sólo la edad fue un predictor demográfico. En el aspecto clínico, aquellos con síntomas cognitivos por encima de los somáticos fueron quienes tuvieron una mejor respuesta.

Los cambios en la actividad neuronal propiciados por la EMT se atribuyen en gran medida a la plasticidad sináptica facilitada por la potenciación de larga duración y la depresión de larga duración (PLD y DLD). Sin embargo, la forma precisa cómo estos procesos sinápticos modulan la actividad de grandes grupos neuronales - como sucede con la EMT - permanecen poco claros.

Recientemente se han desarrollado diversos modelos biofísicos que incorporan propiedades fisiológicas de la plasticidad inducida por EMT en modelos matemáticos. Los mecanismos de la EMT en humanos tienen sus propias consideraciones espaciales y temporales. La plasticidad neuronal y otros posibles facilitadores de efectos producidos por la EMT ocurren en el nivel microscópico, mientras que la estimulación y las mediciones clínicas y fisiológicas son a nivel macroscópico. Como se ha mencionado, existe una considerable variación en los resultados de diversos experimentos, ya que muchos de los parámetros clave, como la actividad cortical inicial, no es controlada de manera regular en los estudios. Además, el rango de los posibles protocolos de estimulación es amplio y ha sido poco explorado de manera experimental, siendo la ERTi y ERTc los que han acaparado las investigaciones más recientes (35).

La ansiedad comórbida es un factor asociado a la pobre respuesta al tratamiento en personas con depresión. Es así que Clarke et al., en el 2019 (36), realizaron un estudio que incluyó pacientes con trastorno depresivo mayor (n=248), de los cuales 172 tenían uno o más trastornos de ansiedad. Los pacientes recibieron EMT bilateral o unilateral a 110% del umbral motor usando una bobina en figura de ocho; 103 pacientes recibieron tratamiento bilateral (15min de 10Hz en trenes de 5 segundos con intervalo de 25 segundos entre trenes en la CPFDL izquierda

y 15 minutos de tratamiento continuo con 1Hz en la CPFDL derecha), y 149 pacientes recibieron tratamiento unilateral (1Hz en un esquema similar).

68 pacientes (39.5%) con ansiedad comórbida y 28 sin esta enfermedad (36.8%) cumplieron los criterios de respuesta al tratamiento. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a respuesta ($p=0.795$) ni remisión entre los grupos ($p=0.151$). Tampoco diferencias intergrupales entre los distintos trastornos ansiosos.

Es de resaltar que en este estudio, los pacientes con ansiedad comórbida tuvieron tasas de remisión (23.3%) similares a las de los pacientes sin esta comorbilidad (32.9%), así como reducción significativa en las distintas escalas de ansiedad utilizadas. Esto es de importancia dado que los pacientes con ansiedad comórbida suelen presentar mayor refractariedad al tratamiento al igual que los pacientes que han fallado a mayor cantidad de esquemas antidepressivos.

A pesar de que la EMT ha demostrado evidencia en su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se han realizado diversos estudios para identificar predictores cuantificables y replicables de una adecuada respuesta terapéutica. En esa línea, se realizó un análisis de los datos de un estudio aleatorizado controlado con placebo que comparó dos esquemas distintos de tratamiento (ERTi vs 10Hz) con el objeto de identificar predictores clínicos de remisión que permitan identificar de una mejor manera a aquellos pacientes que puedan responder al tratamiento (37).

Se utilizaron modelos de regresión logística para determinar los *odd ratios* y los correspondientes intervalos de confianza al 95%. Se analizaron ($n=388$) pacientes que recibieron ERTi ($n=199$) y 10Hz ($n=189$), respectivamente.

Valores altos tanto en síntomas depresivos como de ansiedad fueron asociados a menor probabilidad de alcanzar la remisión (OR=0.64, 95% CI 0.46-0.88; y 0.78, 95% CI 0.60-0.98), respectivamente. De igual manera, la variable de empleado/desempleado (OR=1.69, 95% CI 1.06-2.7), así como el número de

tratamientos fallados (OR=0.51, 95% CI 0.27-0.98) fueron de relevancia para el pronóstico de la eficacia del tratamiento.

El uso de bobinas de doble cono en EMT, debido a su forma angulada y por diversas consideraciones físicas de su fabricación, permiten estimular áreas de la corteza cerebral más profundas que otras de forma convencional en figura de ocho. Sería la especial geometría de este dispositivo la que modula la corteza pre frontal cingulada y medial, aunque el debate persiste sobre si estas regiones son alcanzadas directamente o trans sinápticamente por la estimulación de áreas más superficiales (38).

Se realizó una comparación sistemática de ambas bobinas para determinar la distribución espacial del campo magnético generado en áreas superficiales y sub corticales. Se midió los umbrales motores en reposo (UMR) de los músculos interóseos y tibial anterior en lado izquierdo y derecho con ambas bobinas en 17 voluntarios sanos. Estas fueron orientadas de manera convencional a 45 grados con el mango en dirección posterior y medio lateral para el área de la pierna. El UMR fue mayor en el área de la pierna, en contraste con el área de la mano; y también para la figura de ocho en contraste con la de doble cono. De esto se puede concluir que el campo magnético es de mayor intensidad en la bobina de doble cono en comparación con la bobina en figura de ocho, lo cual permite una mayor profundidad en la estimulación (39).

Esto tiene implicancias relevantes en términos de seguridad, ya que los clínicos deben tener en cuenta que el umbral motor (UM) determinado por una bobina en figura de ocho no puede ser usado con una bobina de doble cono.

En segundo lugar, hay una diferencia importante en los UM de las dos bobinas en diversas intensidades. La diferencia se hace mayor aún con UMs más altos. Esto es explicado, entre otras cosas, por el hecho de que la geometría del campo magnético de la bobina de doble cono es menos sensible al posicionamiento preciso sobre la corteza motora y puede probablemente reclutar un volumen mayor de neuronas corticales y estructuras más profundas. Esto se condice con estudios previos que indican que el UM es influenciado por la distancia cráneo-

corteza y la dirección de la vía corticoespinal sobre la que la bobina de doble cono tiene ventajas.

En pacientes con problemas de tolerabilidad a UM más altos, este hecho es de interés ya que usar bobinas de doble cono puede reducir el reporte de sensación incómoda en el cuero cabelludo al momento de la estimulación. Con esto en mente, se puede concluir que los tratamientos con bobina de doble cono pueden ser más tolerables que aquellos administrados con bobina en figura de ocho (40).

En un estudio cuyo reporte preliminar ha sido publicado en el 2020 (41), se aleatorizaron pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, en dos grupos. El primer grupo (n=23) con bobina de figura de ocho, y el segundo con bobina de doble cono (n=22). Ambos grupos recibieron 20 sesiones de EMT_r en 4 semanas. Cada sesión consistía en 2000 pulsos a 10Hz a 120% del umbral motor en trenes de 5 segundos seguidos de una pausa de 25 segundos. Los pacientes podían estar recibiendo tratamiento farmacológico concomitante estable por 4 semanas antes de entrar al estudio. 36 pacientes completaron el estudio (n=18) en cada grupo.

No hubo diferencias significativas en el cambio en la escala de Montgomery Asberg entre los grupos (11.2 ± 10.6 vs. 7.7 ± 10.3 , respectivamente, para Figura de 8-EMT y Doble Cono-EMT, $p= 0.584$). Adicionalmente, las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos (44.4% en Figura de ocho vs 33.3% doble cono).

Monteiro y Cantilino (42) publicaron en el año 2019 una revisión de estudios que usaron bobinas de doble cono. Incluyeron en la revisión los resultados de seis estudios publicados entre 2013 y 2016. Dentro de los hallazgos más importantes se menciona que las tasas de respuesta se encuentran entre 40% y 52.4%, y las tasas de remisión entre 34.7% y 47.6%.

Se observó que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión usaron EMT de alta frecuencia sobre la corteza pre frontal dorso medial, lo que sugiere algunas ventajas sobre otras bobinas mejorando el estado de ánimo de estos

pacientes, pero con un perfil de seguridad similar. Sin embargo, recomiendan investigaciones adicionales más robustas.

2.2.3 Seguridad

La estimulación magnética transcraneal puede rara vez producir efectos adversos en función de la intensidad y la frecuencia generadas por inducción electromagnética, y puede minimizarse siguiendo los protocolos mínimos establecidos por las guías de práctica clínica (43,44,45).

El efecto adverso más común es el dolor de cabeza leve de corta duración debido a la contracción muscular que se presenta en 5% a 20% de los pacientes. Esto se puede resolver fácilmente con el uso de analgésicos comunes como el paracetamol (43,44,45).

Las convulsiones epilépticas son los eventos adversos más aparatosos, pero ocurren de forma excepcionalmente rara (menos del 1%). La tasa de convulsiones relacionadas con la EMT es comparable con la mayoría de medicamentos psicotrópicos. No se recomienda el uso de la EMT en pacientes con antecedentes o predisposición a la epilepsia. El riesgo de eventos epilépticos se elimina virtualmente cuando se utilizan bajas intensidades y bajas frecuencias de rTMS (estímulos por debajo del umbral del motor). También se recomienda evitar el uso concomitante de medicamentos que reducen el umbral epileptogénico.

Existe la posibilidad de pérdida de audición inducida, especialmente cuando la estimulación se realiza de manera repetitiva y prolongada. En estas condiciones, se recomienda la protección auditiva (43,44,45).

Otros eventos adversos son hipotéticos y no se han confirmado hasta el momento con el uso clínico y experimental de la EMT. Estos incluyen lesión cerebral, pulso y presión alterados, y cambios en niveles hormonales en pacientes (44). Otra contraindicación para la EMT está relacionada con el potente campo magnético generado por ella que puede afectar o desplazar materiales ferromagnéticos como marcapasos cardíacos, clips de aneurisma,

cuerpos extraños, prótesis y órtesis metálicas intracraneales e intraoculares (excepto empastes dentales) (43,44). La presencia de estos materiales es, por tanto, una contraindicación para su realización.

En general, la EMT es bien tolerada, causando efectos adversos leves en un pequeño porcentaje de pacientes, efectos que son fácilmente manejados. (45)

2.3 Definición de términos básicos

EMT: Estimulación Magnética Transcraneal

EMTr: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva

ECT: Terapia electroconvulsiva (*Electroconvulsive Therapy*)

DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral (*Dorsolateral prefrontal cortex*)

ERT: Estimulación con Ráfaga Theta

ERTi: Estimulación con Ráfaga Theta intermitente,

ERTc: Estimulación con Ráfaga Theta continua

UMR: Umbral motor en reposo (*Resting motor threshold*)

UMA: Umbral motor en actividad,

PHQ-9: *Patient Health Questionnaire – 9 items*

HAM-A: Escala de ansiedad de Hamilton.

2.4 Hipótesis de investigación

La Estimulación Magnética Transcraneal bilateral con bobina de doble cono es eficaz en pacientes con resistencia al tratamiento farmacológico antidepresivo y con ansiedad comórbida.

III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

Según la intervención del investigador se trata de un estudio cuasi experimental, de series esto debido a que existe una 'exposición', una 'respuesta' sin aleatorización ni grupo control.(46,47,48,49) Según el alcance o el grado de profundidad con el que se aborda el fenómeno se trata de una investigación descriptivo, esto debido a que la hipótesis planteada indica una relación de disminución entre el uso de EMT y la sintomatología en pacientes con resistencia al tratamiento farmacológico antidepresivo y con ansiedad comórbida. Según el número de mediciones de la variable de estudio se trata de una investigación longitudinal, esto debido a que se han realizado 2 mediciones a lo largo del seguimiento retrospectivo de los pacientes, se registró una primera medición en el tiempo antes de ser sometidos a EMT y una segunda medición luego de haber sido sometidos a EMT. Según el momento de la recolección del datos se trata de una investigación retrospectiva, esto debido a que el seguimiento se realizó en el pasado y para la presente investigación se recolectaron los datos en los pacientes que recibieron la EMT.

Según el diseño epidemiológico, se trata un estudio analítico y de cohorte retrospectiva pre-post en el que se investigó la eficacia de la EMT repetitiva bilateral en forma de Estimulación de Ráfaga Theta intermitente en la Corteza Prefrontal Dorso Lateral izquierda y 1Hz en la Corteza Pre Frontal Dorso Lateral derecha en pacientes con con resistencia al tratamiento farmacológico antidepresivo y con ansiedad comórbida.

3.2. Diseño muestral

La población universo del estudio son los pacientes con depresión mayor y síntomas de ansiedad que han fallado 2 o más tratamientos farmacológicos apropiados en tiempo y dosis. La población de estudio consiste en aquellos pacientes derivados al Instituto de Neuroestimulación de Lima para tratamiento adyuvante.

Criterios de elegibilidad

Inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico de Depresión Mayor (DSM V),
- Anotar 10 o más puntos en la escala *Patient Health Questionnaire* – 9 a pesar del tratamiento,
- Anotar 20 o más puntos en la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A) a pesar del tratamiento,
- Edad mínima de 18 años,
- Haber fallado a 2 o más regímenes de tratamiento farmacológico antidepresivo de dosis y duración apropiada,
- Estar en tratamiento farmacológico actual estable por al menos 4 semanas y permanecer estable durante el periodo de estudio,
- Pacientes que hayan otorgado su consentimiento para recibir tratamiento con EMT

Exclusión

- Contraindicaciones específicas para EMT - cuestionario de seguridad,
- Historia de trastornos neurológicos previos (como accidente vascular cerebral, lesión cerebral traumática, epilepsia y otros),
- Historia de abuso o dependencia de sustancias en los previos 3 meses,
- Historial de intento suicida,
- Neurocirugía previa en los últimos 12 meses,
- Trastorno psicótico o síntomas psicóticos actuales,
- Uso previo de Estimulación Magnética Transcraneal,

Periodo de estudio y tamaño de la muestra

El periodo de tiempo de estudio fue desde enero desde el 18 de enero del 2018 al 29 de enero del 2021. En ese periodo 38 pacientes cumplieron con los criterios de elegibilidad, por lo que se decidió trabajar con la totalidad de ellos. Estudios

previos en pacientes con Depresión mayor resistente al tratamiento y ansiedad comorbidad se han realizado con un tamaño de muestra similar. (19,20)

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia en los pacientes atendidos en el Instituto de Neuroestimulación de Lima. Se ofreció participar a todos los pacientes que fueron referidos a la clínica con diagnóstico de depresión mayor e historia de tratamientos previos fallados.

Si bien autores han reportado que el tamaño del efecto del TMS contra placebo es considerable (>0.8) (50), se realizó un cálculo de poder a priori para el cálculo de muestra y luego post hoc para el poder obtenido usando un tamaño de efecto de 0.5. con el software G*Power 3.1.

Analisis:	A priori: Calculo de muestra requerida		
Entrada:	Colas	=	Dos
	Distribución	=	Normal
	Tamaño del efecto	=	0.5
	Prob de err α	=	0.05
	Poder (1- β err prob)	=	0.8
Salida:	Parametro de no centralidad δ	=	2.8906114
	t crítica	=	2.0358928
	Df	=	32.4225380
	Total de tamaño de muestra	=	35
	Poder	=.	0.8006915

Analisis:	Post hoc: Calculo de poder obtenido		
Entrada:	Colas	=	Dos
	Distribución	=	Normal
	Tamaño del efeco dz	=	0.5
	Prob err α	=	0.05
	Total de tamaño de muestra	=	38
Salida:	Parametro de no centralidad δ	=	3.0119482
	t critica	=	2.0295172
	Df	=	35.2873270
	Poder (1- β err prob)	=	0.8337508

3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se revisarán las historias clínicas en la sección de anamnesis para la selección, que incluyera el cuestionario de seguridad de EMT, caracterización demográfica y clínica de los pacientes, así como antecedentes de importancia. Debían estar presentes las escalas de evaluación de depresión *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) y de Hamilton para ansiedad (HAM-A), y un examen físico general.

Se registró todo psicofármaco por principio activo y clase terapéutica que los pacientes estuvieran usando a dosis completa como tratamiento concomitante. Se clasificó a los fármacos por grupos (1) Anticonvulsivantes, (2) Antidepresivos (3) Antipsicóticos (4) Benzodiacepinas (5) otros. Se usará la categoría y el número de tipos de fármacos recibidos de forma simultánea como covariables independientes para fines exploratorios.

Para la depresión, los criterios de respuesta fueron una reducción de 50% a más desde la puntuación inicial en la escala PHQ-9 inicial y la remisión definida como una puntuación final <5 . El cambio absoluto en la escala fue utilizado como variable dependiente continua. Esta escala ha sido validada en el Perú y también para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de la depresión. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a los criterios de severidad de la misma escala. (51,52,53,54,55)

Todos los pacientes tratados en el instituto durante la entrevista clínica se les administra la escala de Hamilton de ansiedad (HAM-A). Se consideró el punto de corte de 20 o más en HAM-A como ansiedad elevada. Este corte es usado en diversos estudios de terapia adyuvante. El criterios de respuesta para la ansiedad fueron una reducción del 50% o más comparado con el basal, mientras que los criterios de remisión fue un puntaje final de 7 o menos en la escala (56,57,58,59,60).

Se capturaron los datos de los pacientes que completaron al menos 15 sesiones de tratamiento consistente en el administración secuencial de:

ERTi: La estimulación de ráfaga de Theta se realizó en la CPFDL izquierda a 85% del UMR en pulsos (rafagas triples de 50Hz, repetidas a 5Hz; 2s encendido y 8s apagado; 600 pulsos por sesión; duración total por sesión 3 min 9s, según lo descrito por Huang et al., (32).

Baja frecuencia: La estimulación de baja frecuencia se realizó en la CPFDL derecha a 120% del UMR a 1Hz haciendo un total de 1560 durante 25 minutos y 59 segundos, según el procedimiento descrito por Kabar et al., (27).

Se seleccionaron a pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento definido por la falla al menos de dos esquemas antidepressivos farmacológicos completos, y a aquellos con altos niveles de ansiedad (9,59,60).

El umbral motor en reposo (UMR) de cada participante se determinó mediante el uso de observación visual de acuerdo con la práctica clínica estándar definida por la intensidad de estímulo mínimo necesario para producir una respuesta en abductor pollicis brevis o el primer dorsal interóseo en el lado contralateral, según el consenso de recomendaciones para aplicación de EMTr (61).

La CPFDL fué determinada mediante el método propuesto por Beam et al., (2009), ubicando F3, F4 con 3 mediciones antropométricas realizadas en el cráneo del paciente respectivamente (62).

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos fueron incorporados a un formulario de Microsoft Excel desde la historia clínica. Luego fueron convertidos a base de datos para que las variables fueran analizadas y operadas en IBM SPSS 29.0.2 versión para Mac OSX. Adicionalmente, los datos fueron incorporados a RStudio para procesar gráficos.

Se analizaron los datos para obtener sus frecuencias con su respectiva media y desviación estándar para la estadística descriptiva por sexo, edad, número de tratamientos fallados previos y número de tratamientos concomitantes.

Los porcentajes de respuesta y remisión fueron calculados para las escalas PHQ-9 y HAM-A como objetivos de eficacia.

Se realizaron pruebas de proporción de pacientes con respuesta, y la remisión de PHQ-9 y HAM-A fue calculada para cada nivel de severidad inicial de síntomas depresivos. Si bien las escalas de depresión y ansiedad son variables ordinales, pueden tratarse como variables numéricas. Estas escalas producen puntuaciones numéricas basadas en las respuestas de los participantes a diversos ítems o preguntas que evalúan síntomas depresivos/ansiosos y su severidad. Tratar las escalas de depresión/ansiedad como variables numéricas permite evaluar la eficacia de las intervenciones sin perder de vista que el constructo subyacente que miden no es intrínsecamente numérico.(63)

Las pruebas de normalidad de Shapiro Wilk para los PHQ-9 y HAM-A fueron de $p=0.325$ y $p=0.128$ respectivamente. Si bien los valores se encuentran dentro del límite inferior de lo aceptable, se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para evaluar la diferencia de las medianas de las pruebas PHQ-9 y HAM-A pre y post tratamiento debido a su robustez respecto a los outliers. Del mismo modo la prueba de Wilcoxon es recomendada para manejar datos ordinales como las escalas usadas.

3.5 Aspectos éticos

Las historias clínicas revisadas de los 38 pacientes contaban con un consentimiento informado del procedimiento, en donde se señalaron los posibles riesgos y beneficios del tratamiento mediante el cual tuvieron la posibilidad de revisar y absolver sus dudas. De acuerdo con las pautas CIOMS (64), consideramos no usar un consentimiento informado específico para el estudio debido a que no sería factible o viable realizar la investigación con su aplicación debido a que el periodo de estudio es de 3 años y nos es posible recoger el consentimiento de todos los sujetos del estudio lo cual la haría inviable. Adicionalmente la investigación tiene un valor social importante debido a que ofrece la posibilidad de un tratamiento no farmacológico y no invasivo a pacientes con depresión resistente. La investigación no entraña riesgo para los pacientes puesto que se usaron registros médicos para recolectar la información y no habrá contacto físico con ellos. Tampoco se registró información personal por lo que no es posible el reconocimiento de los sujetos de investigación.

IV. RESULTADOS

4.1 Estadística descriptiva

Se evaluó 45 pacientes, de los cuales fueron excluidos 5 por no tener un puntaje de 20 o más en HAM-A, y 2 excluidos por no haber fallado 2 esquemas completos de tratamiento antidepresivo. Se incluyó en el análisis (n=38) pacientes, de los cuales fueron 26 varones (68.4%) y 12 mujeres (31.6%).

La media de edad fue 34.29 años (SD=13.5), siendo la edad mínima 18 y la máxima 68 años. Los rangos de edad por cada sexo se encuentran descritos en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas (Edad)

		Edad				
		Mínimo	Máximo	Media	% Porcentaje	N total
Sexo	M	18.00	55.00	31.58	68.42%	26
	F	20.00	68.00	40.17	31.58%	12
	Total	18.00	68.00	34.29	100.0%	38

La severidad de los síntomas depresivos fue cuantificada antes de iniciar el estudio usando la escala PHQ-9, y la distribución de los pacientes se encuentran descritas en la Tabla 2.

Tabla 2. Severidad inicial de los síntomas depresivos según escala PHQ-9

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Moderada	9	23.68	23.68	23.68
	Mod/Sev	14	36.84	36.84	60.52
	Severa	15	39.47	39.47	100.0
	Total	38	100.0	100.0	

La media inicial de los síntomas depresivos del cuestionario PHQ-9 fue 17.89 (SD=4.1). La distribución de la variable PHQ-9 previo al tratamiento está descrita en el Figura 1.

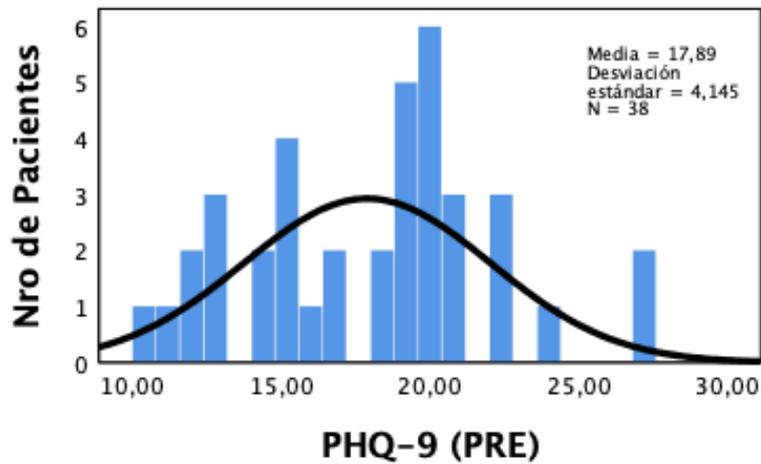


Figura 1. Distribución y media del puntaje obtenido en el cuestionario PHQ-9 previo al inicio del tratamiento adyuvante con EMT.

La media inicial obtenida del cuestionario HAM-A administrado fue de 34.08 (SD=7.535) (Figura 2)

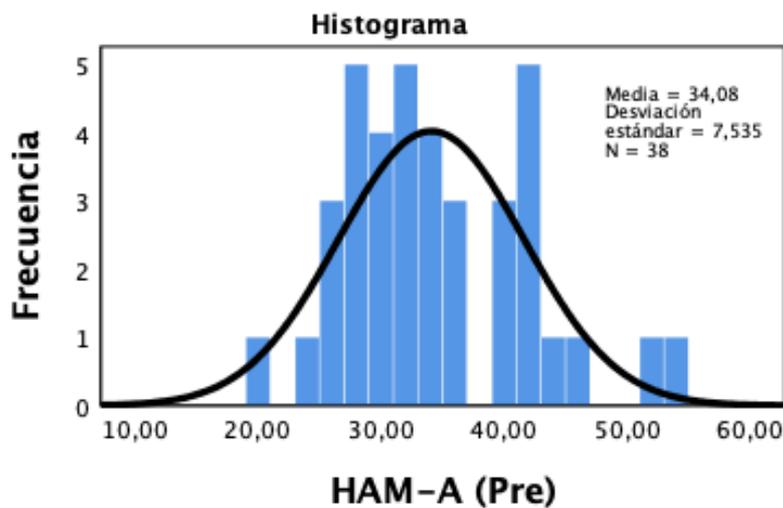


Figura 2. Distribución y media del puntaje obtenido en el cuestionario HAM-A previo al inicio del tratamiento adyuvante con EMT.

El número de tratamientos farmacológicos previos fallados se encuentra descrito en la Figura 3. Un tratamiento fallado es aquella intervención farmacológica adecuada en tiempo y dosis que no es eficaz o tolerable. La media de número de tratamientos fallados es 3.92 (SD=1.746).

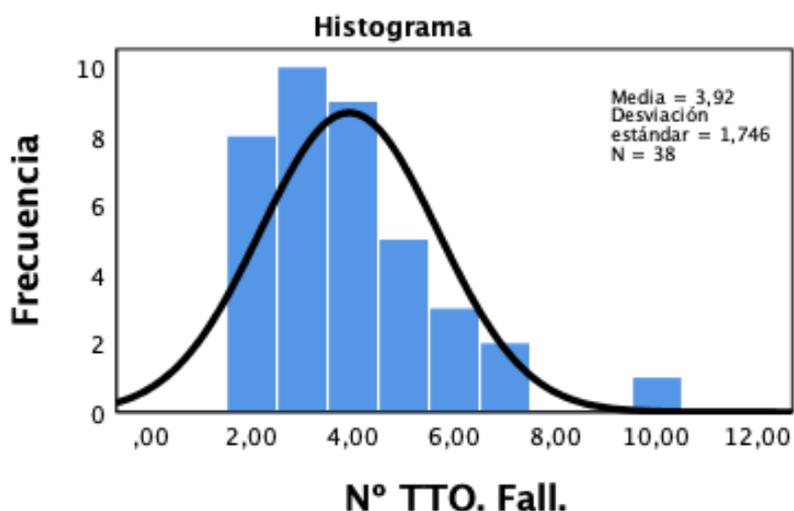


Figura 3. Número de tratamientos farmacológicos fallados previos al inicio del tratamiento adyuvante.

El número de tratamientos farmacológicos recibidos de manera concomitante en la cohorte de pacientes se encuentra descrita en el Figura 4. La media de fármacos prescritos fue de 2.79 (SD=1.094)

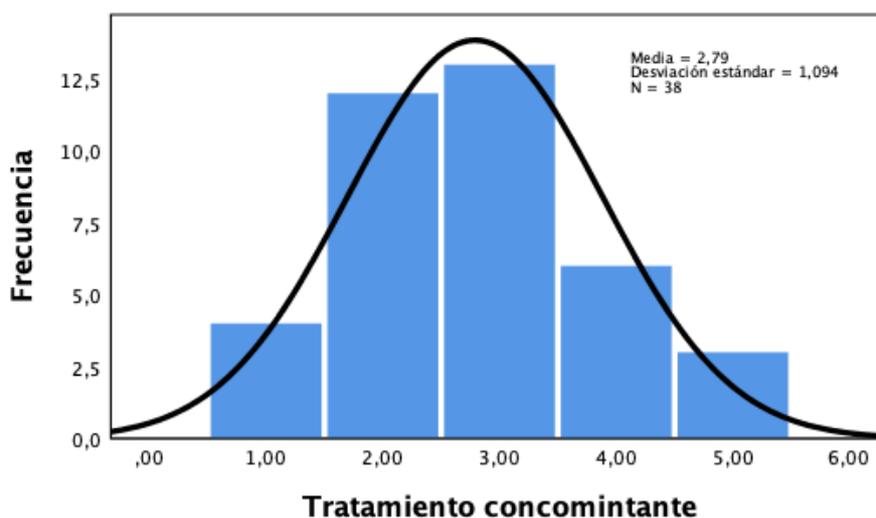


Figura 4. Número de fármacos recibidos de forma concomitante al tratamiento adyuvante con EMT.

Tabla 3. Número de pacientes recibiendo al menos un fármaco de una clase terapéutica.

Pacientes recibiendo al menos un fármaco de la clase terapéutica	n
Antidepresivos (ISRS, ISRN, ATC, Antidepresivos atípicos)	33
Antipsicóticos (Antipsicóticos típicos y atípicos)	22
Anticonvulsivantes	8
Benzodiacepinas	17
Otros	11

La respuesta al tratamiento considerando los fármacos que toman los pacientes está descrita en los anexos del presente documento.

4.2 Estadística analítica

4.2.1 Eficacia sobre los síntomas depresivos

Un total de (n=20) sujetos tuvo una caída de al menos 50% en la escala PHQ-9, lo que corresponde a la definición de respuesta al tratamiento. Esto corresponde al 52,63% de los pacientes. Los detalles de respuesta y remisión aparecen en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Pacientes que presentaron respuesta al tratamiento antidepresivo

	n	%
Respuesta	20	52.63%
No Respuesta	18	47.37%

Tabla 5. Pacientes que presentaron remisión de síntomas depresivos.

	n	%
Remisión	5	13.20%
No Remisión	33	86.80%

Durante el análisis bivariado, se evaluaron las diferencias en las medianas de las puntuaciones obtenidas en el instrumento PHQ-9; para ello, se utilizó la

prueba de Wilcoxon para la comparación de medianas emparejadas. La prueba de Wilcoxon se utilizó en la evaluación pre-post en el grupo que recibió estimulación con 85% + 120% RMT; La significación estadística se determinó con un valor p inferior al nivel alfa de 0,05.

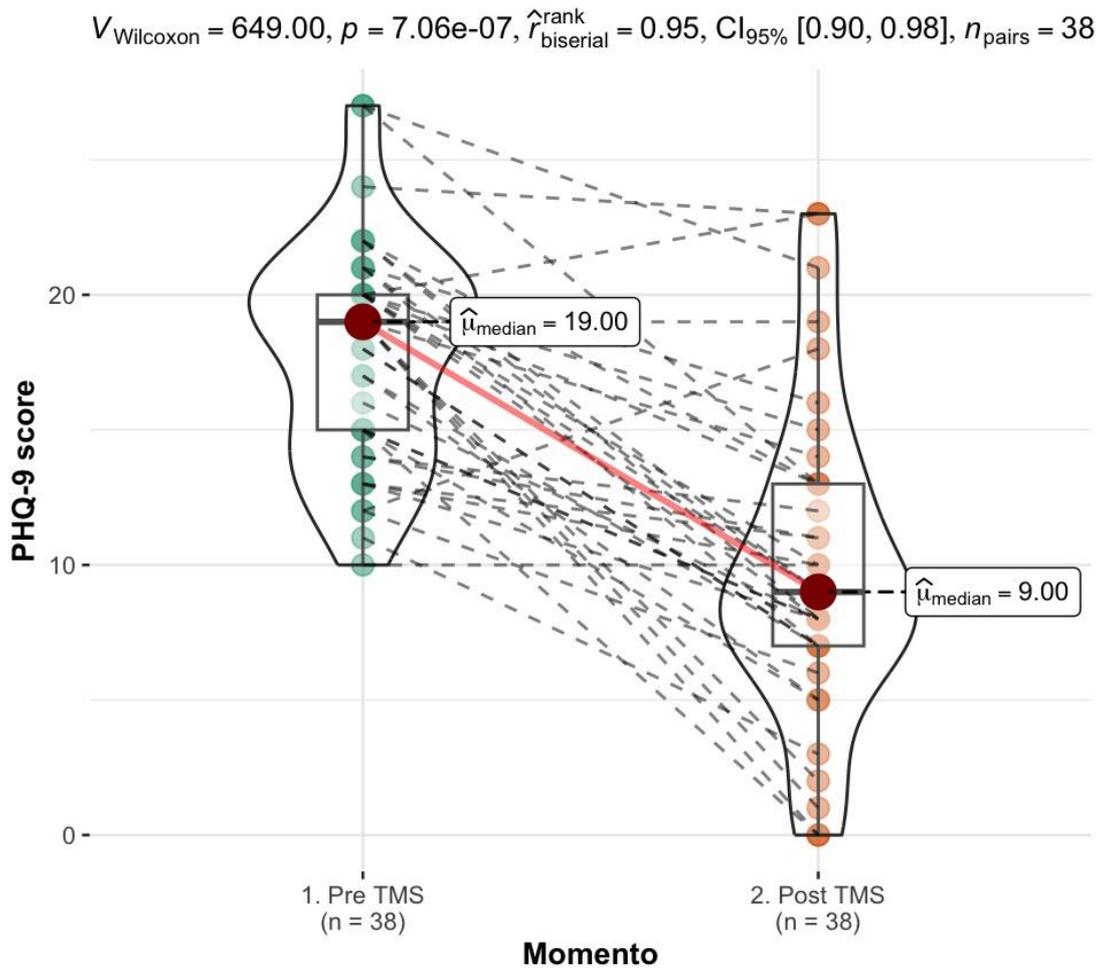


Figura 5. Gráfico de violín de cambios en las evaluaciones Pre y Post de los puntajes PHQ-9. La prueba de Wilcoxon tuvo un valor de $p < 0.001$

La prueba exacta de Fisher para identificar diferencias de proporciones en la respuesta al tratamiento con las distintas categorías de severidad inicial tuvo una significancia de $p = 0.075$.

Tabla 6. Diferencia de proporciones de respuesta al tratamiento según severidad inicial de síntomas depresivos:

		No Responde	Responde	Total
Moderado	Recuento	7	2	9
	Recuento esperado	4.26	4.74	9.0
	% dentro de Severidad Moderada	77.78%	22.22%	100.0%
	% dentro de Respuesta PHQ-9	38.89%	10.0%	23.68%
	% del total	18.42%	5.26%	23.68%
Mod/Sev	Recuento	4	10	14
	Recuento esperado	6.63	7.37	14.0
	% dentro de Severidad Mod/Sev	28.57%	71.43%	100.0%
	% dentro de Respuesta PHQ-9	22.22%	50.00%	36.84%
	% del total	10.53%	26.32%	36.84%
Severa	Recuento	7	8	15
	Recuento esperado	7.11	7.89	15.0
	% dentro de Severidad Severa	46.67%	53.33%	100.0%
	% dentro de Respuesta PHQ-9	38.89%	40.00%	39.47%
	% del total	18.42%	21.05%	39.47%

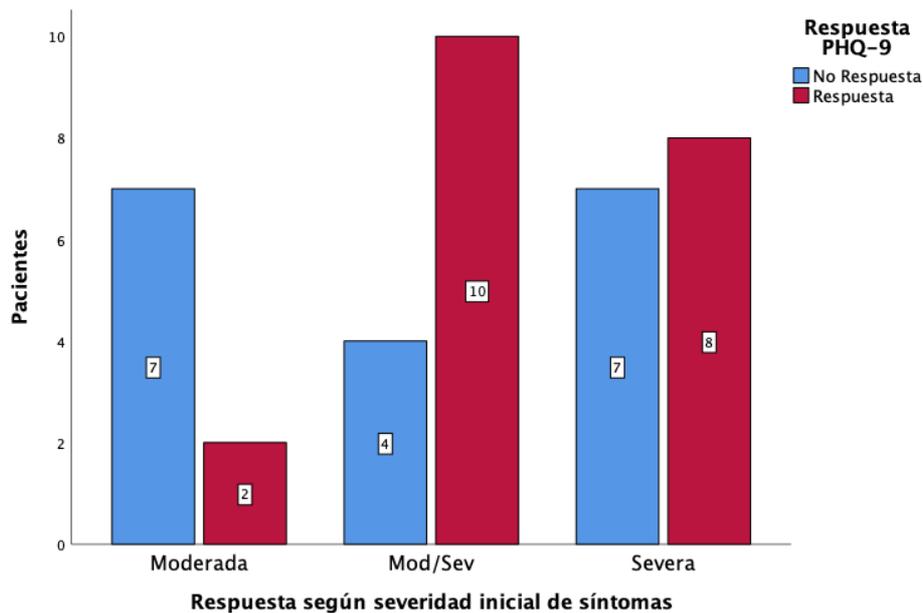


Figura 6. Pacientes que presentaron respuesta al tratamiento según severidad inicial de síntomas depresivos.

4.2.2 Eficacia sobre los síntomas de ansiedad.

Un total de (n=18) sujetos tuvo una caída de al menos 50% del puntaje basal en la escala HAM-A, lo que corresponde a respuesta al tratamiento. Esto corresponde al 47.36% de los pacientes. Los detalles de respuesta y remisión aparecen en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Pacientes que presentaron respuesta al tratamiento anti ansioso.

	n	%
Respuesta	18	47,36%
No Respuesta	20	52,64%

Tabla 8. Pacientes que presentaron remisión de síntomas ansiosos.

	n	%
Remisión	5	13,15%
No Remisión	33	86,85%

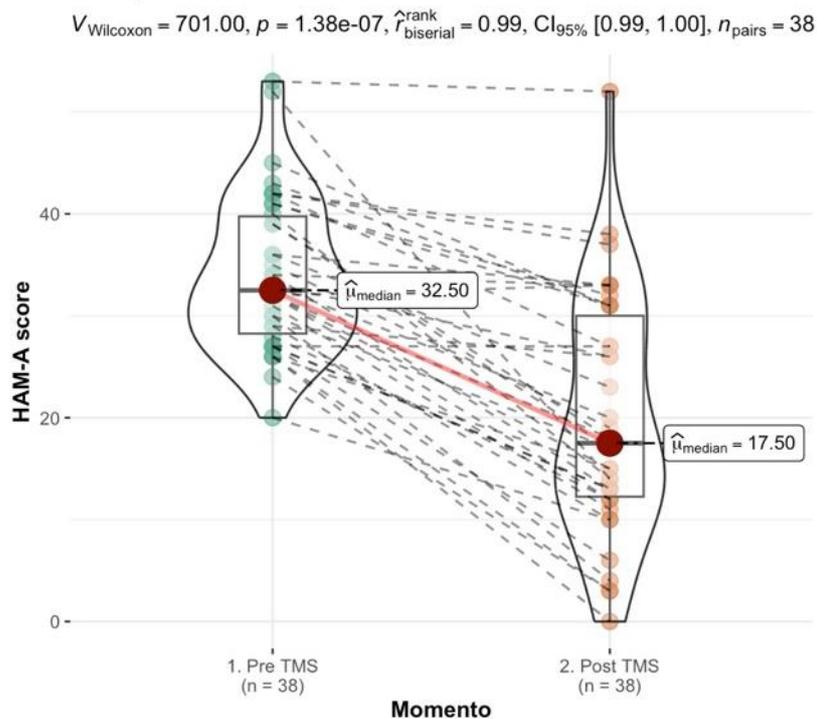


Figura 7. Gráfico de violín de cambios en las evaluaciones Pre y Post de los puntajes HAM-A. La prueba de Wilcoxon tuvo un valor de $p < 0.001$

La prueba exacta de Fisher para identificar la diferencia de proporciones en la respuesta de síntomas ansiosos con las distintas categorías de severidad basal de síntomas depresivos tuvo una significancia de $p=0.011$

Tabla 9. Diferencia de proporciones de respuesta al tratamiento anti ansioso según severidad inicial de síntomas depresivos:

		No Respuesta	Respuesta	Total
Moderado	Recuento	7	2	9
	Recuento esperado	4.7	4.3	9.0
	% dentro de Severidad Moderada	77.8%	22.2%	100.0%
	% dentro de Respuesta HAM-A	35.0%	11.1%	23.7%
	% del total	18.4%	5.3%	23.7%
Mod/Sev	Recuento	3	11	14
	Recuento esperado	7.4	6.6	14.0
	% dentro de Severidad Mod/Sev	21.4%	78.6%	100.0%
	% dentro de Respuesta HAM-A	15.0%	61.1%	36.8%
	% del total	7.9%	28.9%	36.8%
Severa	Recuento	10	5	15
	Recuento esperado	7.9%	7.1%	15.0%
	% dentro de Severidad Severa	66.7%	33.3%	100.0%
	% dentro de Respuesta HAM-A	50.0%	13.2%	39.5%
	% del total	26.3%	12.2%	39.5%

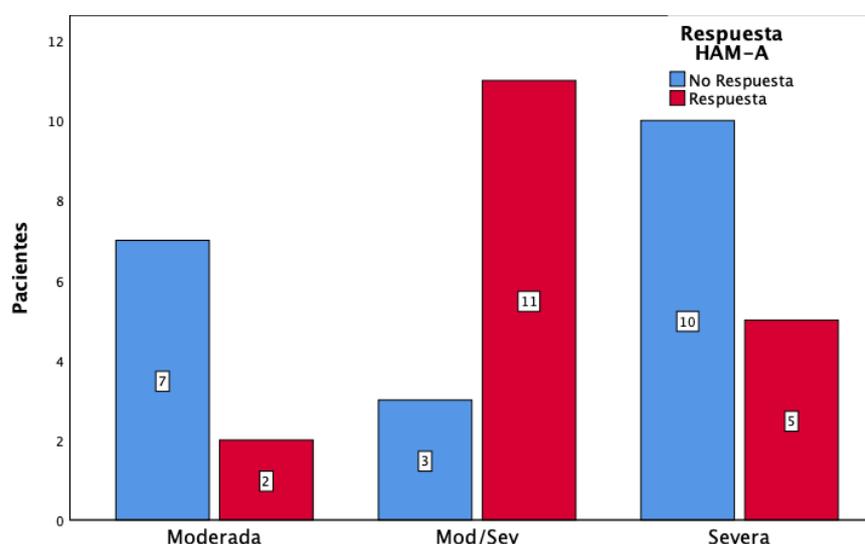


Figura 8. Respuesta de pacientes al tratamiento anti ansioso según severidad inicial de síntomas depresivos.

4.2.3 Respuesta compuesta sobre los síntomas de depresión y ansiedad.

Un total de (n=16) sujetos tuvo una caída de al menos 50% del puntaje basal en la escala PHQ-9 y además una caída de al menos 50% del puntaje basa en la escala HAM-A, lo que corresponde a respuesta compuesta o combinada al tratamiento. Esto corresponde al 47.36% de los pacientes. Los detalles de respuesta y remisión aparecen en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. Pacientes que presentaron respuesta compuesta al tratamiento.

	n	%
Respuesta	16	42,11%
No Respuesta	20	57,89%

Tabla 11. Pacientes que presentaron remisión compuesta de síntomas.

	n	%
Remisión	3	7,89%
No Remisión	33	92,11%

La prueba exacta de Fisher para identificar la diferencia de proporciones en la respuesta compuesta con las distintas categorías de severidad basal de síntomas depresivos tuvo una significancia de $p=0.115$

Tabla 12. Diferencia de proporciones de respuesta al tratamiento compuesto según severidad inicial de síntomas depresivos:

		No Respuesta	Respuesta	Total
Moderado	Recuento	7	2	9
	Recuento esperado	5.2	3.8	9.0
	% dentro de Severidad Moderada	77.78%	22.22%	100.0%
	% dentro de Respuesta Compuesta	31.82%	12.50%	23.68%
	% del total	18.42%	5.26%	23.68%

Mod/Sev	Recuento	5	9	14
	Recuento esperado	8.11	5.89	14.0
	% dentro de Severidad Mod/Sev	35.71%	64.29%	100.0%
	% dentro de Respuesta Compuesta	22.73%	56.25%	36.84%
	% del total	13.16%	23.68%	36.84%
Severa	Recuento	10	5	15
	Recuento esperado	8.68	6.32	15.0
	% dentro de Severidad Severa	66.67%	33.33%	100.0%
	% dentro de Respuesta Compuesta	57.89%	42.11%	39.47%
	% del total	26.32%	13.16%	39.47%

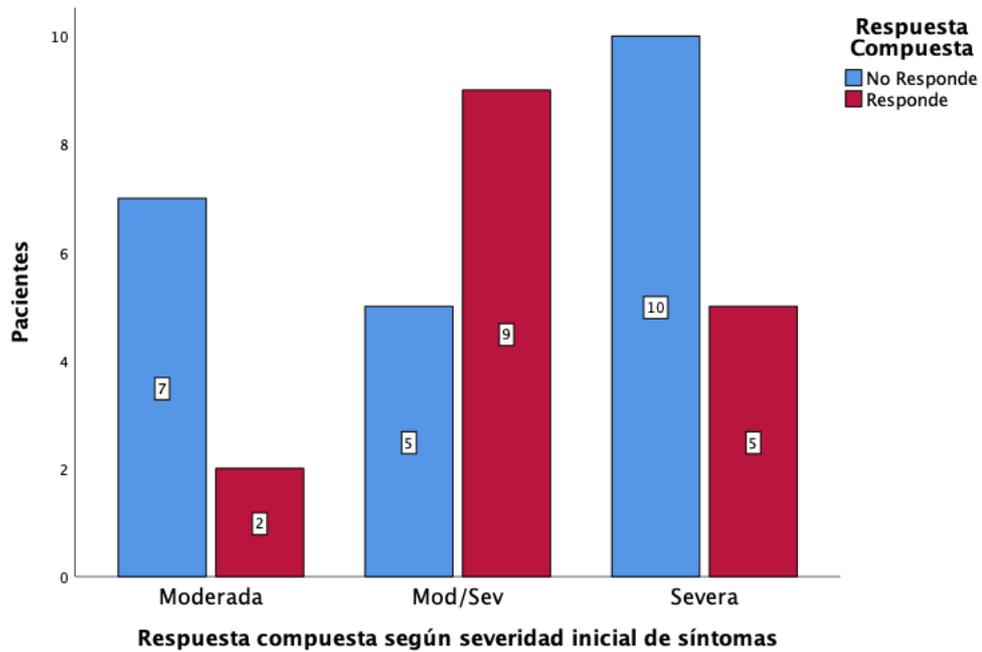


Figura 9. Respuesta compuesta de pacientes al tratamiento según severidad inicial de síntomas depresivos.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La eficacia de un paradigma de ondas Theta y de baja frecuencia en EMT bilateral con bobina de doble cono para estimular la CPFDL en pacientes con depresión refractaria y ansiedad comórbida, ha tenido resultados de respuesta (50%) y remisión (28%) en síntomas depresivos publicados por otros autores vs 52.63% y 13.20%, respectivamente, comparado con los presentes hallazgos. En el mismo estudio en mención, los resultados de respuesta y remisión en síntomas ansiosos fueron de 43.75% y 21.87%, respectivamente, vs 47.35% y 13.15%, que hemos reportado en el presente estudio (27). Los pacientes evaluados por Kabar et al. en el mencionado estudio tuvieron en promedio 20.47 sesiones, no fueron estratificados por severidad de síntomas ni se reportaron datos respecto al tratamiento farmacológico concomitante en el estudio. Fueron incluidos pacientes con cualquier nivel de severidad de síntomas de ansiedad a diferencia del presente estudio que incluye solo pacientes con ansiedad severa.

Un subgrupo de 59 pacientes con ansiedad comórbida y depresión resistente fueron parte de un estudio naturalístico que utilizó una bobina en forma de figura de ocho (36). Este subgrupo recibió estimulación bilateral en la CPFDL a frecuencias de 10Hz y 1Hz a 110% del umbral motor en reposo, mientras que en el presente estudio las frecuencias fueron de onda Theta y de 1Hz.

El 27.1% de los pacientes con ansiedad comórbida que recibieron estimulación bilateral, tuvo remisión de síntomas depresivos. En este estudio se incluyó pacientes con cualquier nivel de severidad de síntomas ansiosos.

A diferencia del presente estudio, no se reportó los medicamentos usados por los pacientes durante este estudio..

Los presentes hallazgos contrastan del estudio prospectivo aleatorizado reportado por Tastevin et al. (41) donde se comparó un paradigma de estimulación unilateral sobre la CPFDL izquierda de 20 sesiones de 10Hz a 120% del umbral motor en reposo, con una bobina convencional de figura de ocho vs una bobina de doble cono. El grupo que recibió estimulación con una bobina de doble cono tuvo 33% de respondedores y 16.7% de remisión. No se

reportaron cuantitativamente ni cualitativamente los síntomas ansiosos de los pacientes con depresión resistente al tratamiento, ni diferencias significativas entre los grupos que usaron la bobina convencional y la de doble cono.

Es de particular relevancia clínica la asociación entre el uso de benzodiazepinas y una menor diferencia entre los puntajes de PHQ-9 pre y post EMTr debido a que 17 pacientes tomaron benzodiazepinas durante el tratamiento. Respecto al uso-concomitante de benzodiazepinas, Kaster et al. (65) realizaron un análisis post-hoc del estudio THREE-D donde pacientes con depresión refractaria al tratamiento fueron aleatorizados para comparar una estimulación unilateral convencional de 10Hz versus una ráfaga de onda Theta unilateral. Los autores modelaron trayectorias de respuesta grupales al tratamiento con técnicas de regresión. Se reportó cuatro trayectorias luego de 4 a 6 semanas de tratamiento: a) No respondedores; b) Respondedores rápidos; c) Respondedores lineales con síntomas basales altos; d) Respondedores lineales con síntomas basales bajos. Aquellos pacientes que no usaron benzodiazepinas durante el tratamiento fueron asociados con pertenecer al grupo de respuesta rápida (*odds ratio*=0.79, 95% IC=0.71 – 0.87). El análisis de sensibilidad en donde el uso de benzodiazepinas fue modelado como covariable continua, mostró un patrón similar en donde las mayores dosis diarias fueron asociadas con menor riesgo de pertenecer al grupo de respondedores rápidos, y mayor riesgo de pertenecer al grupo de no respondedores; aunque los hallazgos en este modelamiento no fueron significativos.

La bobina de doble cono ha sido utilizada en otros estudios que presentan diferencias metodológicas importantes como los hallazgos reportados por Dunlop et al. (66) en comparación con el presente estudio. La corteza prefrontal dorso medial fue estimulada de manera unilateral dos veces al día a una frecuencia de 20Hz, mientras que nuestros hallazgos corresponden a una estimulación bilateral alternada de 1Hz y onda de ráfagas Theta. Los autores reportaron no encontrar diferencias entre el paradigma mencionado y el placebo. Sin embargo, en una revisión publicada por Monteiro et al. (42) que incluyó tres ensayos clínicos estimulando la corteza prefrontal dorso medial usando una bobina de doble cono, la tasa de respuesta y remisión se encontró entre 44% y

51.1% para respuesta y 34.2% y 42.6% para remisión. No se reportó el uso de medicación concomitante en dichos ensayos. Los pacientes incluidos en estos ensayos tenían depresión mayor; sin embargo, no tenían antecedentes de falla terapéutica ni ansiedad comórbida.

A diferencia del presente estudio, otros autores han reportado la eficacia de la estimulación bilateral adyuvante en un entorno del mundo real usando la bobina convencional de figura de ocho. Zhang et al. (67) reportaron los hallazgos en un estudio que incluyó 147 pacientes con depresión y ansiedad comórbida. Los pacientes incluidos en nuestro estudio padecen de ansiedad significativa (HAM-A > 20); sin embargo, en el estudio reportado por Zhang et al., se incluyó participantes con menores niveles mas bajos (HAM-A >7). Otra diferencia importante de la presente investigación y el mencionado es que los pacientes recibieron 1Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha y 10Hz sobre la izquierda. Ellos debían completar al menos 20 sesiones de tratamiento y fueron evaluados luego de 4 semanas. El estudio reportó sus hallazgos estratificando a los 147 pacientes por edades (adolescentes, adultos y ancianos), encontrando mejoras significativas ($p < 0.001$) en todos los casos para ansiedad somática y psíquica. Un hallazgo importante fue que la mejoría resultó más significativa en los síntomas somáticos que en los psíquicos, especialmente en ancianos. La muestra está compuesta principalmente por personas de este grupo poblacional. Los autores no reportaron ninguna variable de eficacia en función a la severidad de los síntomas iniciales ni al tratamiento farmacológico recibido de manera concomitante.

En un estudio de diseño naturalístico en donde se evaluó la respuesta, remisión y tolerabilidad de estimulación bilateral con ondas Theta en 50 pacientes con depresión resistente al tratamiento con un paradigma de estimulación de 600 pulsos por sesión y 20 sesiones a una intensidad de 100% del umbral motor, Burhan et al. (68) reportaron una tasa de 28% de remisión utilizando la escala de Hamilton para depresión (HAMD-17 con un puntaje menor o igual 7 puntos), una tasa de respuesta de 52% considerada una reducción de un 50% o más en la escala de HAMD-17. Los participantes tuvieron en promedio una caída de 42% en los puntajes de depresión. Fueron incluidos en la investigación aquellos que

habían fallado a dos o más tratamientos antidepresivos previos con dos clases terapéuticas diferentes y tenían un puntaje basal de 10 o más puntos en la escala de depresión de Hamilton (HAMD-17). El procedimiento se realizó con un estimulador Magstim sobre la corteza pre frontal dorso lateral izquierda y derecha para administrar la estimulación de ondas Theta. A diferencia del presente estudio, no se reportó el tipo de bobina utilizada. Se reportó los tipos de medicación utilizada en 3 clases terapéuticas: antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo. El 46% de los pacientes recibió una combinación de dos o más drogas; sin embargo, no se reportó medicadas de eficacia como respuesta y remisión relacionadas al tratamiento farmacológico adyuvante.

Siendo la ansiedad uno de los síntomas más frecuentes que acompañan cuadros depresivos, Chen et al. (69) analizaron datos combinados de tres ensayos clínicos que evaluaron: estimulación bilateral con baja frecuencia en el hemisferio izquierdo, con baja frecuencia en el hemisferio derecho y bilateral con alta frecuencia en el hemisferio izquierdo y baja frecuencia en el hemisferio derecho. El objetivo del análisis combinado fue determinar si la EMTr era efectiva para tratar los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión, y si algún protocolo de estimulación era superior a otro. Los pacientes incluidos en los tres estudios analizados tuvieron demografía, diagnóstico y severidad de síntomas comparables, así como medidas de eficacia. Los tres usaron la escala de Hamilton (HAMD-17) para evaluar la depresión y el inventario de Beck de 21 items para evaluar la ansiedad. Del mismo modo, los tres ensayos clínicos fueron aleatorizados, de doble ciego y utilizaron un estimulador MagVenture con bobinas de figura de ocho. Finalmente, en el análisis combinado se incluyó 697 pacientes. No se encontró diferencias significativas entre los tres distintos protocolos de estimulación evaluados para el manejo de ansiedad. La reducción media fue de 8.13 puntos en el inventario de Beck ($p < 0.001$). Los autores reportaron equivalencia terapéutica entre los tres protocolos de estimulación distintos incluidos en el análisis.

VI. CONCLUSIONES

1. La estimulación magnética transcraneal bilateral con ondas Theta a 85% del umbral motor sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda localizada por el método F3, seguida por una estimulación de 1Hz a 120% del umbral motor sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha usando una bobina de doble cono, es una alternativa eficaz como tratamiento adyuvante de la depresión resistente al tratamiento con sintomatología ansiosa comórbida severa.
2. Los resultados obtenidos en el presente estudio corroboran en un entorno clínico de vida real, la evidencia de la eficacia de la estimulación bilateral obtenida por otros autores en pacientes con esta condición clínica mixta.
3. Al igual que con otras intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de la depresión resistente, la severidad inicial de los síntomas depresivos podrían tener relación con la respuesta. Los pacientes con mayor severidad al inicio del estudio tuvieron numéricamente menor respuesta para controlar los síntomas ansiosos. Los pacientes con depresión moderada al inicio tuvieron mejor respuesta para reducir la ansiedad cuantificada con HAM-A. Es de resaltar que el número de tratamientos fallados previos es clínicamente relevante en cuanto a la respuesta al siguiente tratamiento.
4. La proporción de pacientes con respuesta a los tres desenlaces clínicos (depresión, ansiedad y compuesta) es bastante cercana (entre 42% y 52% de respuesta) y esa proporción se mantiene sobretodo en los pacientes con sintomatología moderada/severa. Se requieren mayores estudios que puedan proponer factores que predictores de respuesta al tratamiento. Estos incluyen no solo severidad clínica de los síntomas si también electro encefalografía simultánea a EMT.
5. El presente estudio no estuvo diseñado para encontrar diferencias de eficacia en relación a los tratamientos farmacológicos concomitantes. Se

debe estudiar con mayor profundidad la influencia de la poli medicación en la respuesta al tratamiento con estimulación magnética transcraneal.

6. Es necesario realizar estudios que permitan optimizar los paradigmas de estimulación óptimas para cada grupo de pacientes. La gran cantidad de parametros de estimulación como frecuencia, geometría de la bobina, lugar de estimulación, duración de la estimulación, intervalos entre las sesiones, secuencialidad así como distintas variables intra e intersujetos hace que se deba profundizar la investigación para obtener los mejores resultados clínicos posibles.
7. Dada la falta de un brazo de placebo como control en el presente estudio, y la naturaleza abierta del mismo, los resultados deben ser interpretados con cautela.

VII. RECOMENDACIONES

1. La necesidad de encontrar tratamientos no invasivos, no farmacológicos, más tolerables, de menor duración y con mejor costo-efectividad es menester en pacientes con trastornos depresivos que no responden al tratamiento farmacológico, o que por alguna otra razón clínica no pueden recibirlo.
2. Dada la alta comorbilidad de los síntomas ansiosos y la depresión resistente al tratamiento y la prevalencia de ambos trastornos, es importante llevar a cabo estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para obtener evidencia de la eficacia terapéutica comparativa entre los diversos paradigmas de estimulación y también las distintas bobinas disponibles actualmente en el mercado que permitan establecer la validez externa de los resultados.
3. Es importante también realizar mayores estudios de la vida real que permitan evaluar la influencia de los tratamientos farmacológicos adyuvantes utilizados concomitantemente con los diversos paradigmas de estimulación que incluyan variables como: lugar de estimulación, intensidad, frecuencia de ondas, número de sesiones y forma de la bobina.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Depression [online]. World Health Organization. Disponible en: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>> [Acceso 29 November 2020].
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
3. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013. *Psychiatr Serv*. 2014; 65: 977–987.
4. Li G, Zhang L, DiBernardo A, Wang G, Sheehan JJ, Lee K, et al. (2020) A retrospective analysis to estimate the healthcare resource utilization and cost associated with treatment-resistant depression in commercially insured US patients. *PLoS ONE* 15(9): e0238843.
5. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
6. Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en Hospitales Generales y Centros de Salud de Lima Metropolitana. *An Salud Ment*. 2018;XXXIV:184. Disponible en: http://www.insm.gob.pe/investigacion/archivos/estudios/2020/Vol_XXXIV_2018_Nro1_EESM_en_Hospitales_Generales_y_Centros_de_Salud.pdf
7. Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio epidemiológico de salud mental en hospitales regionales. 2015;35:258.
8. Tamayo JM, Rosales-Barrera JI, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Consenso latinoamericano basado en la evidencia sobre el diagnóstico y manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Ment*. 2011;34(3):267–73.

9. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2020;37(2):134–45.
10. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. In: Kim, Y.K (ed.) *Anxiety Disorders: Rethinking and Understanding Recent Discoveries*. Singapore: Springer Nature; 2020. p. 219.
11. Lefaucheur JP, 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*. 2020;131(2):474–528.
12. Nguyen KH, Gordon LG. Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Value Heal* 2015;18(5):597–604.
13. Conca A, Di Pauli J, Beraus W, Hausmann A, Peschina W, Schneider H, et al. Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: Preliminary results. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(7):353–6.
14. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* . enero de 2006;163(1):88–94.
15. McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, Holtzheimer PE, Pavlicova M, Lisanby SH, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2011 Nov;28(11):973–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/da.20885>
16. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive

- transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med.* 2013 Nov 3;43(11):2245–54.
17. Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord.* 2014; 156:219–23.
 18. Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain.* 2014;137(7):2088–98.
 19. 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):192–6.
 20. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord.* 2013;151(1):365–8.
 21. Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, et al. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: A randomized placebo-controlled trial. *World J Biol Psychiatry*
 22. Suppa A, Huang Y-Z, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, et al. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimul.* mayo de 2016;9(3):323–35.
 23. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018 Apr;391(10131):1683–92.
 24. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An

- exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2017; 90:102–9.
25. Stubbeman WF, Zarrabi B, Bastea S, Ragland V, Khairkhah R. Bilateral neuronavigated 20Hz theta burst TMS for treatment refractory depression: An open label study. *Brain Stimul.* 2018;11(4):953–5.
 26. Trevizol AP, Goldberger KW, Mulsant BH, Rajji TK, Downar J, Daskalakis ZJ, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* . 8 de junio de 2019;34(6):822–7.
 27. Kabar M, Tovar J, Díaz H, Veliz Á, Leiva J, y Carla Delki. Effect of Sequential Bilateral (Theta Burst + 1 Hz) Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Treatment in Patients with Unipolar Major Refractory Depression and Comorbid Anxiety. *Brain Stimul.* 2019;12(4): e136–7.
 28. Chen L, Hudaib A, Hoy KE, Fitzgerald PB. Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depress Anxiety.* 2019 Aug 8;36(8):723–31.
 29. Griffiths C, O'Neill-Kerr A, De Vai R, Da Silva K. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on generalized anxiety disorder in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2019;31(4):236–41.
 30. Food and Drug Administration. Class II special controls guidance document: repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) systems - guidance for industry and FDA staff. Rockville, MD: US Department of Health and Human Service; 2011. Acceso en: <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-systems-class-ii-special-controls-guidance>
 31. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D. Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on

- regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Dec;48(12):1133–41.
32. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* . enero de 2005;45(2):201–6.
 33. Du L, Liu H, Du W, Chao F, Zhang L, Wang K, et al. Stimulated left DLPFC-nucleus accumbens functional connectivity predicts the anti-depression and anti-anxiety effects of rTMS for depression. *Transl Psychiatry*. 2017;7(11):1–9.
 34. Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad MA. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clin Neurophysiol*. octubre de 2017;128(10):1961–70.
 35. Wilson MT, Fulcher BD, Fung PK, Robinson PA, Fornito A, Rogasch NC. Biophysical modeling of neural plasticity induced by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* . junio de 2018;129(6):1230–41.
 36. Clarke E, Clarke P, Gill S, Paterson T, Hahn L, Galletly C. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression with comorbid anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2019;252(Feb):435–9.
 37. Trevizol AP, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Predictors of remission after repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depressive disorder: An analysis from the randomised non-inferiority THREE-D trial. *EClinicalMedicine*. 2020;22.
 38. Kreuzer PM, Downar J, de Ridder D, Schwarzbach J, Schecklmann M, Langguth B. A Comprehensive Review of Dorsomedial Prefrontal Cortex rTMS Utilizing a Double Cone Coil. *Neuromodulation*. 2019;22(8):851–66.

39. Schecklmann M, Schmauß M, Klinger F, Kreuzer PM, Krenkel L, Langguth B. Resting motor threshold and magnetic field output of the figure-of-8 and the double-cone coil. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–6.
40. Miron JP, Desbeaumes Jodoin V, Montplaisir L, Lespérance P. Significant differences in motor threshold between figure-8 and double-cone coils for repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory depression. *Eur J Psychiatry* . 2018;32(4):195–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2018.06.001>
41. Tastevin M, Baumstarck K, Groppi F, Cermolacce M, Lagrange G, Lançon C, et al. Double cone coil rTMS efficacy for treatment-resistant depression: A prospective randomized controlled trial. *Brain Stimul.* 2020;13(1):256–8.
42. Monteiro DC, Cantilino A. Use of a Double-Cone Coil in Transcranial Magnetic Stimulation for Depression Treatment. *Neuromodulation.* 2019;22(8):867–70.
43. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Jan;108(1):1-16.
44. Lefaucheur J-P. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2009 Feb;39(1):1–14.
45. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* . 2020;(April).
46. Cook TD, Campbell DT. *Quasi-Experimentation: Design and Analysis Issues for Field Settings.* Houghton Mifflin, 1979.

47. Manterola Carlos, Otzen Tamara. Estudios Experimentales 2 Parte: Estudios Cuasi-Experimentales. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2015 Mar [citado 2024 Feb 20] ; 33(1): 382-387. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022015000100060&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022015000100060>.
48. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. *Estudios cuasiexperimentales. Evid Pediatr.* 2014;10:52.
49. Fernández-García Paula, Vallejo-Seco Guillermo, Livacic-Rojas Pablo E., Tuero-Herrero Ellián. Validez Estructurada para una investigación cuasi-experimental de calidad: se cumplen 50 años de la presentación en sociedad de los diseños cuasi-experimentales. *Anal. Psicol.* [Internet]. 2014 Mayo [citado 2024 Feb 20] ; 30(2): 756-771. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-97282014000200039&lng=es. <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.30.2.166911>.
50. Dell'osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, Altamura AC. Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2011;7:167-77. doi: 10.2174/1745017901107010167. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22135698; PMCID: PMC3227860
51. DeJesus RS, Vickers KS, Melin GJ, Williams MD. A System-Based Approach to Depression Management in Primary Care Using the Patient Health Questionnaire-9. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov;82(11):1395–402.
52. Löwe B, Schenkel I, Carney-Doebbeling C, Göbel C. Responsiveness of the PHQ-9 to Psychopharmacological Depression Treatment. *Psychosomatics* . 2006 Jan;47(1):62–7.

53. Calderón M, Gálvez-Buccollini JA, Cueva G, Ordoñez C, Bromley C, Fiestas F. Validación de la versión peruana del PHQ-9 para el diagnóstico de depresión. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012 Dec;29(4):578–9.
54. Zimmerman M, Walsh E, Friedman M, Boerescu DA, Attiullah N. Identifying Remission From Depression on 3 Self-Report Scales. *J Clin Psychiatry*. 2017 Feb 22;78(02):177–83.
55. Fowler JC, Patriquin M, Madan A, Allen JG, Frueh BC, Oldham JM. Early identification of treatment non-response utilizing the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Psychiatr Res*. 2015 Sep; 68:114–9.
56. Hamilton m. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959 Mar;32(1):50–5.
57. Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME, Crits-Christoph P, Raskin J, Russell JM. Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. *J Psychiatr Res*. 2008;42(14):1176–84.
58. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2010 Dec;19(4):223–32.
59. Boulenger JP, Hermes A, Huusom AKT, Weiller E. Baseline anxiety effect on outcome of SSRI treatment in patients with severe depression: Escitalopram vs paroxetine. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):605–14.
60. Bandelow B, Bauer M, Vieta E, El-Khalili N, Gustafsson U, Earley WR, et al. Extended release quetiapine fumarate as adjunct to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: Pooled analyses of data in patients with anxious depression versus low levels of anxiety at baseline. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(2):155–66.
61. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of

- Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018 Feb 21;79(1):35–48.
62. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul*. 2009 Jan;2(1):50–4.
 63. Mallikarjun, P.K. (2007). *Research Methods in Psychiatry* (3rd edn) . Edited by Chris Freeman & Peter Tyrer. Gaskell. 2006. 344pp.. *British Journal of Psychiatry*, 191, 572 - 573.
 64. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones, Internacionales de las Ciencias Médica, CIOMS. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. 2016
 65. Kaster TS, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, et al. Trajectories of response to dorsolateral prefrontal rTMS in major depression: A three-D study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):367–75.
 66. Dunlop K, Sheen J, Schulze L, Fettes P, Mansouri F, Feffer K, et al. Dorsomedial prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-refractory major depressive disorder: A three-arm, blinded, randomized controlled trial. *Brain Stimul*. 2020;13(2):337–40.
 67. Zhang L, Zhu J, Zhang T, Jia Q, Hui L, Zhu H, et al. Comparative efficacy of add-on rTMS in treating the somatic and psychic anxiety symptoms of depression comorbid with anxiety in adolescents, adults, and elderly patients—A real-world clinical application. *J Affect Disord* 2020;276(May):305–11.
 68. Burhan AM, Patience JA, Teselink JGP, Marlatt NM, Babapoor-Farrokhran S, Palaniyappan L. Bilateral sequential theta burst stimulation for multiple-therapy-resistant depression: A naturalistic observation study. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2020;130(July):342–6.

69. Chen L, Hudaib AR, Hoy KE, Fitzgerald PB. Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols. *Depress Anxiety*. 2019;36(8):723–31.

ANEXOS

CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE (PHQ-9)

En las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido molestia por cualquiera de los siguientes problemas? <i>(Marque su respuesta con una "✓")</i>	Para nada	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer las cosas.	0	1	2	3
2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Problemas para dormir o mantenerse dormido/a, o dormir demasiado	0	1	2	3
4. Sentirse cansado/a o con poca energía	0	1	2	3
5. Poco apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6. Sentirse mal acerca de sí mismo/a – o sentir que es un/una fracasado/a o que se ha fallado a sí mismo/a o a su familia	0	1	2	3
7. Dificultad para concentrarse en las cosas, tales como leer el periódico o ver televisión	0	1	2	3
8. ¿Moverse o hablar tan despacio que otras personas lo pueden haber notarlo? O lo contrario – estar tan inquieto/a o intranquilo/a que se ha estado moviendo mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que sería mejor estar muerto/a o que quisiera lastimarse de alguna forma	0	1	2	3
Para uso del investigador	0	+	+	+
Si marcó algún problema, ¿cuánto le han dificultado estos problemas realizar su trabajo, encargarse de las cosas en la casa, o llevarse bien con otras personas?	No ha sido difícil	Algo difícil	Muy difícil	Extremadamente difícil

Desarrollado por los Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke y colegas, con una beca educacional por parte de Pfizer Inc. No se requiere permiso para reproducir, traducir, mostrar o distribuir.

ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON

Nombre: _____ EDAD: _____ FECHA: _____

Instrucciones para el profesional Seleccione para cada ítem la puntuación que corresponda, según su experiencia. Las definiciones que siguen al enunciado del ítem son ejemplos que sirven de guía. Marque en el casillero situado a la derecha la cifra que defina mejor la intensidad de cada síntoma en el paciente. Todos los ítems deben ser puntuados.

SÍNTOMAS DE LOS ESTADOS DE ANSIEDAD	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Muy grave/ Incapacitante
1. Estado de ánimo ansioso. Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad	0	1	2	3	4
2. Tensión. Sensación de tensión, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud.	0	1	2	3	4
3. Temores. A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes.	0	1	2	3	4
4. Insomnio. Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar	0	1	2	3	4
5. Intelectual (cognitivo) Dificultad para concentrarse, mala memoria.	0	1	2	3	4
6. Estado de ánimo deprimido. Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día.	0	1	2	3	4
7. Síntomas somáticos generales (musculares) Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa.	0	1	2	3	4
8. Síntomas somáticos generales (sensoriales) Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo.	0	1	2	3	4
9. Síntomas cardiovasculares. Taquicardia, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole.	0	1	2	3	4
10. Síntomas respiratorios. Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea.	0	1	2	3	4
11. Síntomas gastrointestinales. Dificultad para tragar, gases, dispepsia: dolor antes y después de comer, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborigmos (ruido intestinal), diarrea, pérdida de peso, estreñimiento.	0	1	2	3	4
12. Síntomas genitourinarios. Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia.	0	1	2	3	4
13. Síntomas autónomos. Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección (pelos de punta)	0	1	2	3	4
14. Comportamiento en la entrevista (general y fisiológico) Tenso, no relajado, agitación nerviosa: manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo, inquietud, pasearse de un lado a otro, temblor de manos, ceño fruncido, cara tirante, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial. Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20 ras/min, sacudidas enérgicas de lendones, temblor, pupilas dilatadas, exofalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados.	0	1	2	3	4

Ansiedad psíquica:	Ansiedad somática:	Puntuación total:
--------------------	--------------------	-------------------

Población diana: Población general. Se trata de una escala hetero administrada por un clínico tras una entrevista. El entrevistador puntúa de 0 a 4 puntos cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. Se pueden obtener, además, dos puntuaciones que corresponden a ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) y a ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Es aconsejable distinguir entre ambos a la hora de valorar los resultados de la misma. No existen puntos de corte. Una mayor puntuación indica una mayor intensidad de la ansiedad. Es sensible a las variaciones a través del tiempo o tras recibir tratamiento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO AL TRATAMIENTO EMT

Para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, a través del presente documento mi persona toma conocimiento que la técnica de estimulación magnética transcraneal repetitiva se basa en la generación de un campo electromagnético intermitente producido a partir de una bobina de cobre cubierta con una placa de plástico. La bobina que más utilizamos es la llamada "de doble-cono"; que se coloca sobre la cabeza del paciente en la zona puntual que se desea estimular previamente identificada por el médico tratante. El tratamiento se inicia cuando el campo electromagnético que se genera atraviesa el cráneo y llega hasta las neuronas, logrando su despolarización y la variación de su patrón de descarga de neurotransmisores.

Asimismo, comprendo que es una forma de estimulación neuronal que se utiliza en diferentes aplicaciones el año 2008 en que la FDA de EEUU la aprobó inicialmente para tratar la depresión refractaria a los tratamientos convencionales. Este tratamiento también ha sido aprobado en diferentes países del mundo con base en los exitosos resultados obtenidos en múltiples experiencias clínicas. Este método se viene utilizando también en otros trastornos psiquiátricos, ya que su eficacia ha sido demostrada en los mismos a través de numerosos estudios.

MANIFIESTO:

Que he entendido y estoy satisfecho (a) de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso médico citado y por tanto voluntariamente **OTORGO MI CONSENTIMIENTO** para que me sea realizado el procedimiento terapéutico denominado *ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL* pudiendo conllevar a algunos efectos secundarios.

El efecto secundario más común es la cefalea (dolor de cabeza) de baja intensidad, y al inicio del tratamiento. Actualmente se considera remota la posibilidad de experimentar alguna convulsión.

El procedimiento busca mejorar la sintomatología psiquiátrica que no ha remitido con las estrategias terapéuticas convencionales. Las estadísticas, muestran la eficacia de la técnica y su éxito en la remisión de los cuadros depresivos y otros trastornos psiquiátricos, lo cual no implica la curación completa y/o permanente de la condición.

Para su aplicación, usted no debe presentar ninguna de las condiciones que se especifican a continuación:

1. Tener algún implante de metal en cualquier lugar de la cabeza, excepto en la boca. Esto implica clavos, clips neuroquirúrgicos o cualquier otro elemento metálico que este dentro del cráneo.
2. Portar marcapasos cardiacos, desfibriladores implantados o estimuladores del nervio vago.
3. Utilizar bombas de inyección medicamentosa.
4. Padecer enfermedades cardiológicas serias.
5. Padecer tumores cerebrales o enfermedades que aumenten la presión intracraneal.

Para iniciar el procedimiento es importante que usted haya comprendido la estrategia terapéutica, sus posibilidades y limitaciones. Además, cumplir con las condiciones del contrato adjunto a esta hoja de consentimiento informado.

Nombres, Apellidos y firma y/o huella del paciente o responsable

Fecha

Respuesta al tratamiento antidepresivo por paciente según severidad de síntomas y tratamientos concomitantes recibidos.

