



11262  
17.  
A

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
"RAMON DE LA FUENTE"

RESPUESTA ANTIDEPRESIVA A LA  
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL  
REPETITIVA (EMTr) A 5 Y 20 Hz EN PACIENTES  
VÍRGENES A TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO:

CORRELATOS NEUROFUNCIONALES CON TOMOGRAFÍA POR  
EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS  
M É D I C A S  
SUBCAMPO PSIQUIATRÍA  
P R E S E N T A :  
JORGE JULIO GONZÁLEZ OLVERA

TUTORES:  
DR. GERARDO HEINZE MARTIN  
DR. CARLOS BERLANGA CISNEROS

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2003





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

Autorizo a la Dirección General de Asistencia Social de UNAM a difundir en formato electrónico el contenido de mi trabajo de tesis.  
NOMBRE: Jorge Julio González Olvera

FECHA: 30 Oct 2003

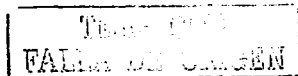
FIRMA: [Firma manuscrita]

## AGRADECIMIENTOS

Les agradezco profundamente a todos mis compañeros y maestros por su apoyo constante aún en esas horas de trabajo sin fin.

A todos los pacientes que han confiado en nuestro trabajo y que han confiado momentos difíciles de sus vidas en nosotros.

A mis padres que han estado presentes siempre.



**COLABORADORES****Estimulación Magnética Transcraneal**

Ariel Graff Guerrero

**Evaluaciones Clínicas**

Patricia Martínez Medina

Yazmín Mendoza Espinosa

Camilo de la Fuente

**Medicina Nuclear**

Juan Carlos García Reyna

**Procesamiento de Imágenes**

Victor Vaugier

**EEG y Mapeo Cerebral**

Ulises Ávila

Catalina Mariscal

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Contenidos

### RESUMEN

### ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

#### Estimulación no Invasiva del Cerebro con EMT.

Aspectos históricos de la EMT.

Aspectos técnicos de la EMT

Mecanismos de acción propuestos

Generación de un potencial transmembranal

Distribución del campo eléctrico y del potencial transmembranal

Respuesta local a la estimulación magnética transcraneal.

Estimulación repetitiva

Frecuencias altas versus frecuencias bajas

#### Seguridad del procedimiento

Efectos adversos

Convulsiones accidentales y sus secuelas

Efectos Neuropsicológicos y Motores

Efectos en el estado de ánimo

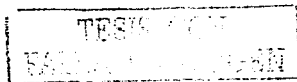
Efectos en hormonas

Efectos inmunológicos

#### Sustratos neurofuncionales en depresión mayor.

#### Imágenes funcionales del cerebro en depresión mayor

#### Estimulación Magnética Transcraneal en Depresión



**JUSTIFICACIÓN**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**HIPÓTESIS**

**OBJETIVOS**

**VARIABLES E INSTRUMENTOS**

**MÉTODO**

**Población en estudio**

**Selección de sujetos**

**Procedimiento**

Aplicación de EMTr

Evaluaciones clínicas

Adquisición de Imágenes de SPECT

Procesamiento de imágenes SPECT.

Análisis de datos

**RESULTADOS**

**Descripción de la muestra**

Variables Demográficas

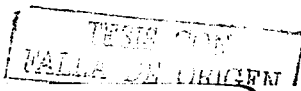
Variables Clínicas

**Análisis de Imágenes SPECT**

**CONCLUSIONES**

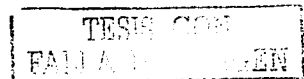
**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

**ANEXOS**



## RESUMEN

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es la única técnica de estimulación cerebral no invasiva y relativamente no dolorosa que permite estimular focalmente el cerebro en pacientes despiertos. La EMTr aplicada sobre la corteza prefrontal con frecuencias mayores a 1Hz ha mejorado la sintomatología afectiva en pacientes deprimidos, en quienes se ha descrito hipoperfusión frontal. Este estudio se realizó con el fin de evaluar eficacia antidepressiva y los cambios en la perfusión cerebral por imágenes funcionales de SPECT pre y post tratamiento de la EMTr aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda con dos diferentes frecuencias: 5 Hz y 20Hz, durante diez sesiones diarias, con una fase previa de 5 sesiones de EMTr simulada. Se incluyeron 19 pacientes (5Hz, n=9; 20Hz n=10) con puntajes basales de HAM-D de  $28 \pm 3.24$  para el grupo de 5Hz y de  $24.2 \pm 3.7$  para 20Hz; al final de la EMTr fue de  $18.67 \pm 8.4$  y  $14.78 \pm 4.6$ , lo que corresponde a una disminución del 34.53% para el grupo de 5Hz y 43.09 % para el grupo de 20Hz, y la proporción de respondedores fue de 3/9 (30%) y 3/10 (33.3%) respectivamente. Con análisis estadístico voxel a voxel de las imágenes de SPECT se encontraron cambios en perfusión más evidentes para el grupo de 20Hz en la región prefrontal izquierda. Cambios en estructuras frontales derechas diferenciaron a los respondedores de los no respondedores al tratamiento.





## ANTECEDENTES y MARCO TEORICO

### Estimulación no Invasiva del Cerebro con EMT

#### Aspectos históricos de la EMT

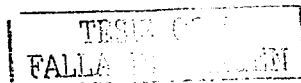
La estimulación de la corteza cerebral humana expuesta con corrientes eléctricas fue inicialmente descrita por Bartholow en 1874 (Bartholow, 1874). En su descripción, las corrientes generaban movimientos en el lado opuesto del cuerpo.

El primer experimento con estimulación magnética fue llevado a cabo por d'Arsonval en 1896, quien reportó "fosfenos y vértigo y en algunas personas síncope", cuando la cabeza del sujeto era colocada dentro de la bobina de inducción (D'Arsonval, 1896).

Más tarde algunos científicos reportaron el fenómeno de *magnetofosfenos*: sensaciones visuales causadas por la estimulación de la retina con campos magnéticos cambiantes (Dunlap, 1911; Magnusson y Stevens 1911; Thompson 1910).

La estimulación magnética de nervios fue lograda varias décadas después, inicialmente en una rana por Kolin et al en 1959, y posteriormente en nervios periféricos humanos por Bickford y Fremming en 1965. Estos últimos autores utilizaron campos magnéticos oscilantes que duraban 40ms (Bickford, 1965).

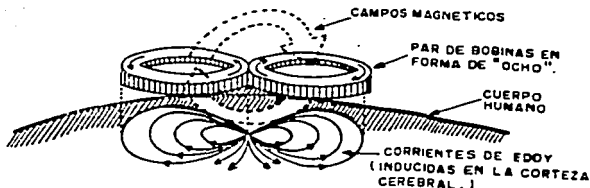
En 1982, Polson et al. describieron un prototipo de estimulador magnético para nervios periféricos. Ellos utilizaron pulsos con una duración de 2ms y registraron por primera vez potenciales motores evocados (PME's) obtenidos por la estimulación



magnética del nervio mediano. En los dispositivos de estimulación actuales la duración del pulso es típicamente más corta (Poison, 1982).

En 1985 el grupo encabezado por Barker, en Scheffield, Inglaterra, logró realizar estimulación magnética transcraneal con éxito e hicieron las primeras evaluaciones clínicas. Se comprobó que la EMT era útil para evaluar las vías motoras: en sujetos sanos la estimulación sobre la corteza motora produce contracciones en los músculos de la mano en aproximadamente 25ms, cuando en múltiples condiciones neurológicas se manifiesta una conducción más lenta. Otras características descritas acerca de la TMS es que resulta indolora y solo genera sensaciones de "piquetes" en el cuero cabelludo (Barker, 1995).

Actualmente se utilizan bobinas en forma de ocho, propuestas por Ueno (Ueno, 1988). La bobina con forma de 8 induce un campo eléctrico más concentrado que las bobinas circulares haciendo posible la focalización más precisa del estímulo situándolo en áreas de estimulación de hasta 5mm de diámetro. (Fig 1).



**FIGURA 1**

Una bobina en forma de "ocho" es colocada sobre la superficie del cráneo. Se aplica una corriente eléctrica a través de esta bobina la cual genera un campo magnético variable perpendicular a través del cráneo.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
FALDA DE ORCEN

Otro desarrollo importante ha sido la estimulación magnética repetitiva EMTr, en la cual se aplican estímulos de 1 a 50 Hz. Esta técnica fue desarrollada inicialmente en 1988 por Cadwell Laboratories.

#### **Aspectos técnicos de la EMT**

El equipo de estimulación magnética es un aparato relativamente simple que consiste en una fuente de poder que carga un banco de grandes capacitores, los cuales son rápidamente descargados a través de una bobina de EMT para crear el pulso de campo magnético. El equipo se encuentra provisto de circuitos para la monitorización de la temperatura de la bobina, y de un panel de control para la intensidad y para la frecuencia de liberación de los pulsos en el caso de aparatos de estimulación repetitiva.

Los voltajes y corrientes pico típicamente se encuentran en el orden de 2 000 V y 10,000 A, respectivamente. Un interruptor electrónico de alto voltaje (Silicon-controlled rectifier [SCR] ) es indispensable para crear pulsos extremadamente cortos ( $\approx 250 \mu$ , aprox 1/4000 s) necesarios para la estimulación efectiva. El tipo de pulsos generados tienen actualmente por norma general una forma sinusoidal, bifásica, con lo cual se logra la estimulación con niveles pico de campo magnético, que con ondas monofásicas. Los dos tipos de bobina más utilizados son: redonda y bobina en "ocho". Estas bobinas han sido diseñadas para alcanzar un campo magnético pico de 1.5 a 2.5 T (teslas) (un campo de intensidad semejante al campo constante generado por un equipo de resonancia magnética) y que representa un



campo magnético de unas 40, 000 veces el campo magnético de la tierra. Las bobinas "en ocho" consisten en dos bobinas circulares montadas adyacente una de la otra, sobre el mismo plano y cuyas corrientes circulan en direcciones opuestas. Con esto se logra que los campos de ambos aros se sumen en su intersección, creando un volumen de campo magnético concentrado con forma cónica que se estrecha y disminuye en intensidad en medida que se acerca al apex (Ueno, 1988).

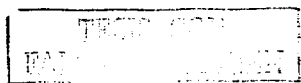
**Mecanismos de acción propuestos**

**Generación de un potencial transmembranal**

El potencial de membrana de una neurona en reposo (intracelular menos extracelular) es de aproximadamente  $-70\text{mV}$ , y se encuentra determinado por las concentraciones de iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ), mantenidos por la bomba de iones sodio-potasio y por difusión pasiva. Si la membrana de la neurona es despolarizada de  $-70\text{mV}$  a  $-40\text{mV}$ , los canales de sodio se abren y la célula responde con un impulso breve de corrientes iónicas que cambia el potencial de membrana a  $+20\text{mV}$  y posteriormente regresa de nuevo a  $-75\text{mV}$  (Marek, 1999).

La estimulación magnética no involucra el paso directo de corriente eléctrica a través del cuerpo de la neurona, como lo hace la estimulación eléctrica, pero a nivel celular los mecanismos son los mismos (Barker, 1991). Es por esto que se ha considerado que la EMT es una forma de estimulación eléctrica sin electrodos.

Al igual que con la estimulación eléctrica, con EMT la carga es movida a través de una membrana celular excitable, creando así un potencial transmembranal. Si la

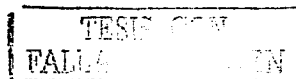


estimulación es suficiente se produce un potencial de acción que se propaga. En lo referente a la profundidad que puede alcanzar la estimulación magnética en el tejido nervioso Rudiak y Marg señalan que las membranas de las células nerviosas actúan como capacitores porosos, que permiten el paso de la carga a través de la red neuronal, lo que hace dependiente al umbral de la carga de estimulación de la duración de los pulsos, de tal manera que pulsos cortos y de gran intensidad disminuyen la pérdida de energía (Rudiak y Marg, 1994).

**Distribución del campo eléctrico y propagación del potencial transmembranal.**  
El mecanismo de estimulación de una fibra corta, del cuerpo celular o del árbol dendrítico e con EMT todavía se desconoce. Lo que se ha establecido es la importancia de la orientación relativa entre el nervio y el campo eléctrico (Amassian, 1988). También existen evidencias de que la polaridad de la corriente en la bobina de estimulación afecta el umbral de estimulación (Barker, 1987). En este estudio se señala que las corrientes con dirección hacia la pia son más efectivas que las corrientes en dirección opuesta.

**Respuesta local a la estimulación magnética transcraneal.**

Hasta el momento no hay estudios que midan o representen en imágenes el campo eléctrico inducido por la bobina de estimulación en forma directa. Todas las aproximaciones se han realizado con modelos simplificados. Sin embargo, existen varios estudios relevantes en la exploración de la respuesta local a la EMT utilizando



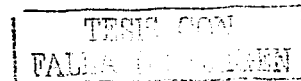
diferentes técnicas de imágenes funcionales del cerebro *in vivo* con PET (George y cols. 1999) en el cual se localizan cambios en la perfusión cortical de las regiones locales y remotas al sitio de estimulación, con SPECT. Con EEG (Ilmoniemi y cols. 1997) han descrito la propagación de un pulso aplicado en la corteza motora, hacia las regiones ipsilaterales del mismo lóbulo, así como los efectos cerebrales remotos relacionados con la maniobra. Con resonancia magnética funcional (RMf) el grupo de Bohning demostró los cambios que se observaban en la corteza cerebral que se encontraba debajo de la bobina en la corteza motora primaria y en regiones distantes al sitio de estimulación con diferentes intensidades de estimulación: 80 y 110% del umbral motor. En este estudio demuestra que los cambios en los clusters de voxels significativos son dependientes de la intensidad de estimulación. Además se propone a la EMT como una forma de evaluar la conectividad en el sistema nervioso central (Bohning y cols. 1988).

#### **Estimulación Repetitiva.**

##### **Aplicaciones**

La EMT repetitiva (EMTr) se refiere a la administración de pulsos regularmente repetidos aplicados en una misma localización en la superficie de la cabeza (Wassermann, 1998). La EMTr ha sido utilizada debido a que los efectos en la función cerebral son más duraderos.

En la aplicación de la EMTr deben considerarse, además de la frecuencia aplicada, parámetros como la duración de cada tren de estimulación, los intervalos intertrenes,



el número de trenes a aplicar, así como el número total de pulsos por sesión y el número de sesiones en cada sujeto. Todos estos parámetros siempre en función de la intensidad del estímulo aplicado, el cual es expresado en un porcentaje del umbral motor.

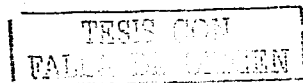
#### **Frecuencias altas vs. frecuencias bajas**

Se ha discutido en la literatura la importancia de la frecuencia de la EMTr como una determinante crítica en los efectos temporales en la excitabilidad de la corteza. La mayor parte de los trabajos que buscan la relación que existe entre la frecuencia de aplicación y los efectos en la excitabilidad cortical se han realizado en el sistema motor, debido a la facilidad que ofrece a partir de la medición electromiográfica de los potenciales motores evocados. Con base en hallazgos realizados en estudios en el sistema motor se ha demostrado que la EMTr de alta frecuencia, en el rango de 5 a 20 Hz incrementa temporalmente la excitabilidad de la corteza motora mientras que la estimulación de baja frecuencia (menores o iguales a 1Hz) disminuyen temporalmente la excitabilidad corticoespinal. (Berardelli, 1998, Pascual-Leone, 1994)

#### **Seguridad del procedimiento**

##### **Efectos Adversos de la EMT**

Además de los potenciales efectos clínicos benéficos y aplicaciones en investigación, la EMTr produce no solo algunos efectos adversos cerebrales y



extracerebrales, sino que teóricamente podría intensificar o alargar algunos efectos indeseables. Tabla 1 (Wasserman, 1998).

**TABLA 1**  
**Posibles efectos adversos de la EMTr**

Conocidos	Teóricos
Inducción de convulsiones Efectos cognoscitivos Efectos en el estado de ánimo Efectos transitorios en hormonas Efectos transitorios en linfocitos Efectos transitorios en el cambio de umbral auditivo Dolor y cefalea Quemaduras producidas por electrodos en cuero cabelludo Consecuencias psicológicas de convulsión inducida	Histotoxicidad <i>Kindling</i> Potenciación a largo plazo (LTP) Depresión a largo plazo Consecuencias sociales de una convulsión inducida

Tomado de Wassermann E, *Electroencephalography and Clinical Neurophys* 1998;108: 1-16.

#### **Convulsiones accidentales y sus secuelas**

Se han inducido crisis parciales motoras o generalizadas por EMT de un solo pulso en varios pacientes con eventos vasculares cerebrales u otros trastornos que involucran el sistema nervioso central. Algunos de estos eventos ocurrieron varios minutos después de que había terminado la estimulación. Al menos uno de estos pacientes desarrolló epilepsia, presumiblemente debido a una lesión subyacente (Homberg, 1989; Kandler, 1990; Fauth, 1992).

Hasta el año de 1996 se tenía conocimiento de 7 convulsiones inducidas por EMTr de alta frecuencia en 6 estudios diferentes en el mundo. Se produjo una crisis

TRABAJO  
FALDA DE ORIGEN



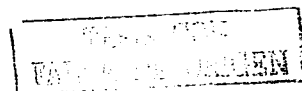
secundariamente generalizada en un sujeto con epilepsia del lóbulo temporal y 6 en voluntarios sanos. Cuatro de estas convulsiones fueron inducidas en un grupo de 25 sujetos, que fueron estimulados en múltiples ocasiones. Tres casos ocurrieron en estudios en los cuales la intensidad, frecuencia y duración de la EMTr se encontraban dentro de los lineamientos de seguridad originales pero con intervalos intertenes cortos. Ninguno de los sujetos presentaron secuelas físicas duraderas. En la mayoría de ellos se obtuvo un electroencefalograma (EEG) inmediatamente después de la crisis, el cual mostró enlentecimiento, y 1 o 2 días después se había normalizado (Pascual Leone, 1993).

De acuerdo a una revisión realizada por Devinsky y cols. no existe evidencia que sugiera que una convulsión única, ni aún una serie de convulsiones inducidas (como en la TEC para depresión) facilite una nueva convulsión en individuos sanos (Devinsky, 1983).

Se ha reportado síncope en algunos pacientes normales al aplicárseles EMT, lo cual se piensa puede ser un efecto poco probable de la estimulación cerebral y requiere investigación adicional. Lo mismo ha ocurrido con la presencia de crisis pseudoconvulsivas, las cuales pueden confundirse con crisis convulsivas reales en ausencia de monitorización electroencefalográfica (Wassermann, 1998).

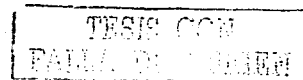
#### **Efectos Neuropsicológicos y Motores**

Pascual Leone et al (Pascual-Leone, 1993) publicaron en 1993 un estudio en el cual se buscaban alteraciones en 9 sujetos normales a quienes se les realizaron



evaluaciones antes y después de recibir la estimulación magnética en diferentes posiciones en el cuero cabelludo a varias frecuencias y a un máximo de intensidad de estímulo. Se realizaron diferentes pruebas neuropsicológicas las cuales incluyeron las pruebas de evocación inmediata y a los 20 minutos de la Escala de Memoria Revisada de Wechsler (EMW-R), recuerdo selectivo, fluidez de palabras, la prueba de nominación de Boston, prueba serial de tiempo de reacción y la prueba de tarea de identificación (paradigma de Posner). Se realizaron pruebas neurológicas antes y después de la estimulación. No se encontró ningún efecto significativo de la EMTr en ninguna de estas pruebas, excepto por un paciente que presentó convulsiones. Sin embargo se mostró una tendencia hacia el acortamiento del tiempo de reacción motora e incremento de la memoria verbal en los sujetos que recibieron el mayor número de estímulos a las más altas frecuencias. El efecto en la evocación fue más pronunciado en aquellos sujetos que habían recibido la mayor estimulación.

Posteriormente Wasserman y cols. examinaron los efectos tardíos (1-2 horas posteriores a la EMTr) de la estimulación magnética a dos diferentes frecuencias e intensidades de EMTr: 1Hz, 125 % umbral de PME y 20Hz a 100% del umbral motor. Se aplicó una batería neuropsicológica consistente en pruebas inmediatas y tardías de evocación de una historia de la Escala de Memoria de Wechsler-Revisada, una prueba de fluencia verbal y una carta. El hallazgo cognitivo notable fue una tendencia hacia el incremento en la demora de la evocación en quienes recibieron estimulación a 20Hz (Wassewemann, 1996).



Se ha observado que existe cierto umbral para la afectación de funciones mnésicas, y que aparentemente por debajo de este umbral algunas funciones pueden incrementarse.

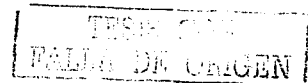
#### **Efectos en el estado de ánimo**

Se ha observado llanto al aplicar la estimulación en la corteza prefrontal izquierda. Estos hallazgos son consistentes con reportes de disforia en la estimulación a intensidades moderadas del lado izquierdo del cerebro (George, 1996; Pascual Leone, 1996<sup>a</sup>). Se ha observado que en algunos casos el llanto es desproporcionado a la emoción que el sujeto presenta durante la estimulación. En estudios de detención de lenguaje con EMTr, esta se ha acompañado en varios casos de risa.

#### **Efectos en hormonas**

Se han descrito en un estudio los niveles de hormonas: prolactina, hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante de la tiroides, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante durante y posterior a la EMTr. No se encontraron alteraciones relevantes, salvo en un sujeto que convulsionó (Pascual-Leone, 1993). Wassermann reportó sin cambios los niveles de prolactina en sujetos a quienes se les aplicó EMTr a 1Hz y a 20 Hz. (Wassermann, 1996).

George encontró incrementos consistentes en TSH que eran paralelos a la disminución de la tristeza después de estimular a 5Hz en la corteza prefrontal derecha (George, 1996).



### **Efectos inmunológicos**

Amassian (1994) reportó efectos lateralizados con estimulación de un solo pulso en las subclases de linfocitos T. Se reportó que el número de células CD8+ se incrementaba hasta en un 100% con la estimulación del lado izquierdo y disminuía con la estimulación del lado derecho. Estas alteraciones se resolvían en 48 horas. Cambios comparables pueden encontrarse en situaciones de estrés leve, en variaciones normales del ritmo circadiano y ciclo menstrual (Amassian, 1994).

### **Sustratos Neurofuncionales en Depresión Mayor**

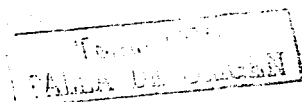
Actualmente se considera que los sistemas cerebrales regionales, coordinados como redes, participan en la regulación de las emociones tanto en estados de salud como en estados de enfermedad.

Existen interconexiones extremadamente complejas entre el sistema límbico y la corteza: la vías monoaminérgicas, así como sus proyecciones subcorticales. El sistema límbico, descrito por primera vez por Papez consiste en un círculo en la cara medial de ambos hemisferios que incluye a la amígdala, la ínsula, la corteza orbitofrontal y las regiones anteriores de los lóbulos temporales. La convexidad frontal inicia una vía directamente a lo largo de la corteza del giro del cíngulo. La corteza prefrontal dorsolateral tiene también interconexiones con el cíngulo, hipocampo y la región septo-hipotalámica, permitiendo las aferencias directas de la corteza prefrontal en vías neuroendocrinas.

TRABAJO  
FALLA DE ORIGEN

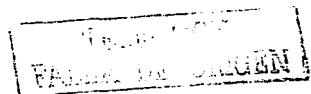
La corteza prefrontal tiene, además de las proyecciones eferentes de regiones clave del sistema límbico, aferencias directamente de la amígdala, e indirectamente del hipotálamo y de los cuerpos mamilares a través del tálamo dorsomedial. Este circuito neural se ha postulado consistente con el sistema *procesador del afecto* que puede reunir información sensorial de "alto nivel", integrarla con experiencias emocionales pasadas, dotándolas con significado emocional y alcanzando respuestas conductuales y emocionales del individuo.

**Corteza Prefrontal (CPF):** Recientemente se a señalado a la CPF como una de las estructuras fundamentales en la comprensión de la fisiopatología de los trastornos depresivos. Se ha señalado principalmente la disminución en la actividad, y predominantemente la disminución en la activación del lado izquierdo (George 1994, Davison 1999). Miller y Cohen han propuesto una teoría en la cual la función prefrontal juega un papel principal en la regulación de los procesos emocionales. En este modelo, la CPF juega un papel fundamental manteniendo la representación de metas por alcanzar así como de los medios para lograrlas. Esto ocurre particularmente en situaciones que resultan ambiguas, durante las cuales la CPF envía señales a otras áreas del cerebro con el fin de facilitar la expresión de respuestas apropiadas a las tareas en presencia de posibles alternativas más potentes. En el dominio afectivo, la CPF envía señales de regulación de conductas que podrían no ser adaptativas para los objetivos globales del individuo. Esto se logra a través de la anticipación afectiva, función asociada con la activación de la CPF, en la cual se anticipan incentivos positivos, así como las consecuencias



inmediatas de la conducta que guía al individuo hacia ellos. Esto ha sido descrito a través de estudios en pacientes con lesiones en la CPF ventromedial (Damasio, 1994) así como estudios relacionados con las conductas de aproximación o de aversión asociadas a la emoción y el afecto (Davison 1999, 2000). En este sentido estos autores proponen una relación estrecha de la CPF izquierda con conductas relacionadas a la aproximación de metas apetecidas. Por el contrario, la actividad de las estructuras derechas se ha asociado a las conductas que requieren inhibición conductual como lo han señalado diferentes estudios con resonancia magnética funcional (Garavan, 1999; Konishi 1999). Se ha sugerido que las regiones orbitales y ventrales de la CPF podrían ser especialmente importantes en la representación de castigos y recompensas (Kawasaki 2001, O'Doherty 2001). En particular, la región orbitofrontal medial izquierda es responsiva a recompensas y la COF medial derecha es responsiva a castigos (Henriques, 1994).

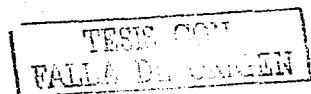
**Corteza del Cíngulo Anterior (CCA):** Varias teorías han propuesto a la CCA como una estructura cuya función es la de actuar como un puente entre la atención y la emoción (Devinsky, 1995; Ebert, 1996; Mayberg 1997). Ha sido señalado como un punto de integración de información visceral, afectiva y atencional que es crítica para la autorregulación y para la adaptabilidad del individuo (Thayer 2000). Sin embargo, se trata de una estructura sumamente heterogénea en su papel neurofuncional. Recientemente se han propuesto dos subdivisiones (Devinsky, 1995; Vogt, 1992 y 1995). La primera se refiere a la subdivisión afectiva que comprende las áreas ventral y rostral de la CCA (áreas de Brodmann 25, 32, 33 y el área rostral 24). La



segunda se refiere a la subdivisión cognitiva que comprende las regiones dorsales de la CCA (área caudal 24' y 32' y el área motora del cíngulo). La subdivisión afectiva tiene conexiones extensas con regiones límbicas y paralímbicas (amígdala, n. accumbens, COF, sustancia gris periaqueductal, ínsula anterior y núcleos motores del tallo) se asume que participa en la regulación de respuestas viscerales y autonómicas a eventos conductual y emocionalmente estresantes, expresión emocional y conducta social. Debido a las conexiones tan extensas con el hipotálamo lateral se ha considerado a la CCA (área de Brodmann 25) como la región de la CPF en la regulación de funciones autonómicas (Óngúr, 1998). Se ha sugerido que la activación de la CCA en su subdivisión afectiva podría estar presente cuando se requiere regulación emocional por esfuerzo en situaciones en las cuales la conducta está fallando en alcanzar una meta deseada (Bush, 2000).

### **Estudios con imágenes funcionales en Depresión**

Las técnicas de imágenes cerebrales proveen mediciones del metabolismo cerebral o del flujo sanguíneo que se piensa relacionado estrechamente con los niveles de actividad neural. De esta forma estos métodos proveen una indicación indirecta de la actividad cerebral y podrían ayudar a la identificación de los correlatos funcionales en la depresión mayor (Rogers, 1998). En contraste con la mayoría de los estudios realizados en pacientes deprimidos, a excepción de los casos con depresión de inicio tardío, se ha demostrado que la morfología cerebral de las regiones que han

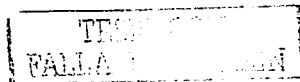


sido señaladas como mediadoras de la sintomatología depresiva, se encuentran relativamente bien preservadas.

La naturaleza episódica y la posibilidad de respuesta al tratamiento de los diferentes trastornos del afecto permite la realización de técnicas de imágenes en sus estados sintomáticos y asintomáticos de forma tal que pueden distinguirse los correlatos fisiológicos de los síntomas depresivos de los cambios fisiopatológicos que subyacen a la tendencia de desarrollar episodios depresivos. Actualmente los estudios neurofuncionales que abordan el estudio de los trastornos depresivos se limita casi exclusivamente a la medición del flujo sanguíneo y de metabolismo de glucosa (Drevets, 1999).

#### **SIGNIFICANCIA DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL**

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) refleja la suma de la actividad metabólica asociada con el campo terminal de la transmisión sináptica dentro de cada elemento de volumen de la imagen o *voxel* (Raichle, 1987; Magistretti, 1995). La elevación del FSC regional podría significar neurotransmisión incrementada (exitatoria o inhibitoria) de las proyecciones aferentes originadas dentro de la misma estructura o desde una estructura distal (DiRocco, 1989; Raichle, 1987). Por el contrario, una disminución en el FSC regional podría reflejar una disminución en la transmisión aferente. El FSC, además, se encuentra afectado por la integridad del sistema cerebrovascular, la cantidad de materia gris viable dentro de un *voxel* de imagen, la función tiroidea y otros factores no específicos (Mazziota, 1981; Marrangel, 1997).

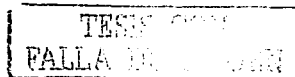




Considerando los diferentes aspectos mencionados, las diferencias en el FSC que pueden encontrarse entre pacientes deprimidos y controles podrían reflejar igualmente los correlatos neurofisiológicos de síntomas emocionales, conductuales o cognitivos asociados al presente episodio depresivo, o a los cambios fisiopatológicos que resultan de la enfermedad.

Los correlatos fisiológicos de síntomas depresivos y conductas aparecen como anormalidades basales del FSC regional que se normalizan después de la administración de un tratamiento efectivo. Algunos de los síntomas, o cambios emocionales, pueden ser reproducidos por sujetos sanos, de quienes se adquieren las imágenes mientras realizan una tarea que imita a alguna de las manifestaciones depresivas. Por ejemplo, en el trastorno depresivo mayor primario, la corteza orbital posterior es un sitio en donde el FSC regional se encuentra normalmente elevado en la fase depresiva y se encuentra relativamente normal en la fase de remisión. En la misma área, el FSC se incrementa en sujetos sanos durante exacerbaciones de ansiedad y estados obsesivos en personas con trastornos de ansiedad (Drevets, 1997; Raichle, 1997; George, 1995; Rauch, 1994; Schneider, 1995).

Por otro lado, se ha discutido que las alteraciones irreversibles en el FSC podrían reflejar disminuciones de volumen en la materia gris y cambios cerebrovasculares descritos en algunos subtipos de depresión (Drevets, 1997; Chimowitz, 1992).



## **ANORMALIDADES DEL FSC EN DEPRESIÓN**

Los estudios de imágenes funcionales en depresión han evaluado los correlatos neuroanatómicos de los episodios depresivos, los efectos neurofisiológicos de los tratamientos antidepresivos y las anomalías que persisten después de la remisión sintomática y que por lo tanto sugieren marcadores de rasgo en el trastorno depresivo. Los diferentes estudios hasta la fecha reportados han identificado diferencias en el FSC entre sujetos deprimidos y controles sanos en múltiples regiones, consistentes con las extensas redes anatómico funcionales relacionadas con las alteraciones cognitivas, neurovegetativas psicomotrices, neuroendocrinas y neuroquímicas.

### **Anormalidades en la Corteza Prefrontal**

La corteza prefrontal (CPF) comprende aproximadamente la mitad del cerebro humano y contiene numerosas subdivisiones anatómicas y funcionales que han sido identificadas con base en la conectividad anatómica, distinciones citoarquitectónicas, en estudios electrofisiológicos, análisis de lesiones y estudios de imágenes funcionales con tomografía por emisión de positrones, y resonancia magnética funcional (Price, 1996). Dentro de la CPF, la realización de tareas de procesamiento emocional o cognitivo resultan en incrementos del FSC en múltiples áreas distintas en conjunto, al mismo tiempo que se observa disminución en otras regiones prefrontales (Drevets y Raichle, 1997; Petersen, 1989; Schulman, 1997). El FSC se incrementa en patrones específicos relacionados con las operaciones mentales



requeridas por cada tipo de tarea. En este contexto, las regiones con disminución de flujo sanguíneo han sido consideradas el reflejo de la desactivación requerida para facilitar el desarrollo de la tarea a través de la supresión de procesos de fondo que podrían competir con la tarea principal. (Petersen, 1989; Drevets y Raichle, 1997).

Diversos estudios han encontrado disminución del metabolismo y del FSC en las regiones dorsolateral (DL) y dorsomedial (DM) de la CPF en pacientes con depresión bipolar y unipolar. Estas anomalías han sido revertidas con el efecto de un tratamiento farmacológico en algunos estudios (Baxter, 1989; Bench, 1992; Bonne, 1996; Buchbaum, 1997), mientras que otros no han reportado este patrón de cambio (Nobler, 1994; Rubin, 1994).

Otra región del a CPF en la que se han descrito reducciones en el FSC y en el metabolismo en pacientes con depresión bipolar y unipolar ha sido la corteza anterior del cíngulo, en la porción ventral al genu del cuerpo calloso ( Drevets, 1995; 1997; Buchsbaum, 1997). Esta disminución en el metabolismo subgenual de la CPF aparentemente se explica por una reducción en la corteza, de acuerdo a estudios neuromorfométricos que demuestran una reducción en el promedio del volumen de materia gris en esta región en sujetos con depresión bipolar y unipolar familiar (Drevets, 1997; Mazziota, 1981). Esta disminución en el metabolismo y en el FSC no se revirtió con el tratamiento antidepresivo, como podía esperarse de una alteración hemodinámica y metabólica asociada a una anomalía anatómica de este tipo (Drevets, 1997).

TESIS COM  
FALLA DE EN

Las regiones prefrontales en las que se han descrito incrementos en el metabolismo y en la actividad neurofisiológica han sido las porciones ventrolateral, orbital lateral y orbital posteromedial y en la corteza anterior del cíngulo, en su porción anterior al genu del cuerpo caloso (cíngulo anterior pregenual) en sujetos con depresión unipolar no medicada. Cuando se les realizan nuevamente estudios de imágenes funcionales a los pacientes deprimidos que han recibido tratamiento efectivo, la actividad de la corteza ventrolateral y orbital disminuye en la fase de remisión, en relación con la fase depresiva. En contraste, los efectos del tratamiento en la porción pregenual del cíngulo anterior han sido más variables, como lo han reportado dos estudios con SPECT en los que se describen incrementos en el FSC en el cíngulo anterior con el tratamiento antidepressivo (Bonne, 1996; Goodwin, 1993).

#### **ANORMALIDADES EN ESTRUCTURAS SUBCORTICALES Y LÍMBICAS**

Las diferentes estructuras de la CPF descritas con anomalías en el FSC y en el metabolismo en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor (cíngulo anterior y áreas ventrolateral, ventromedial y orbitofrontal) comparten interconexiones extensivas con la amígdala, el núcleo medio dorsal del tálamo y del cuerpo estriado en su región ventral, estructuras que han sido identificadas como participantes en la regulación de la conducta emocional por otros tipos de evidencias experimentales (LeDoux, 1987; Price, 1996). En la amígdala izquierda, y posiblemente en la amígdala derecha, así como en el tálamo medial el flujo

TEMA  
FALLA DE CALLEN

sanguíneo y el metabolismo se han encontrado anormalmente incrementado en pacientes con depresión unipolar y bipolar (Drevets, 1992, 1995, 1997). En contraste, en pacientes con depresión unipolar el flujo sanguíneo se encontró anormalmente reducido en el núcleo caudado (Baxter, 1985; Drevets, 1992). Sin embargo, se ha discutido a partir de hallazgos realizados con estudios de resonancia magnética funcional que esta disminución en el flujo sanguíneo podría reflejar una disminución del volumen en el núcleo caudado en pacientes con trastorno depresivo mayor.

La mayoría de los estudios funcionales realizados han consistido en rastreos en sujetos en estado de reposo. Típicamente se pide a los sujetos que se relajen, que mantengan sus ojos cerrados o estos son cubiertos, se mantienen en condiciones de baja luminosidad y en la mayoría de los casos se evita la presencia de sonidos o se les tapan los oídos. Estos estudios han reportado frecuentemente hipofrontalidad en pacientes con depresión mayor en relación con sujetos sanos (Bench, 1991, 1993; Ebert, 1991; Goodwin, 1997; Mayberg, 1994). Los estudios realizados por los grupos de George (1997) y Elliot (1997) reportaron lateralización de la hipofrontalidad: en ambos casos el hemisferio izquierdo se encontraba hipoactivo en relación con el derecho.

Existen múltiples antecedentes en la literatura que sugieren que la asimetría puede asociarse con la regulación emocional en sujetos sanos (Davidson y cols, 1990). Se ha reportado que las emociones positivas involucran en mayor medida la actividad

TEMA CON  
FALLA DE ORDEN

frontal izquierda, en tanto que las emociones positivas involucrarían mayor actividad frontal tanto en adultos como en niños (Davidson, 1982).

Si la respuesta emocional positiva está asociada con una mayor actividad frontal izquierda, y la emocionalidad negativa con una mayor actividad frontal derecha esto sería consistente con los hallazgos en estudios en lesiones en los cuales los síntomas depresivos afectan más comúnmente a los pacientes con lesiones frontales izquierdas (Rogers y cols, 1998). Biver y cols (1994) reportaron perfusión sanguínea disminuida en la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPF DL) y en regiones orbitofrontales. Se ha sugerido que esto podría reflejar el exceso de inhibición en depresión, el cual podría ayudar a distinguir entre la disfunción prefrontal en depresión y otros trastornos psiquiátricos, especialmente con esquizofrenia en la cual la falta de inhibición es más aparente. Drevets y cols (1997) reportaron una disminución en el flujo sanguíneo regional y metabolismo de glucosa en la región del cíngulo anterior, ventral al genu del cuerpo calloso en pacientes con depresión unipolar familiar y en pacientes con depresión bipolar familiar. Dolan y cols (1994) reportaron correlaciones significativas entre la hipoperfusión frontal y alteraciones cognitivas en pacientes con depresión mayor, particularmente en tareas que requieren de esfuerzo. Se ha argumentado que la robusta correlación entre los ítems asociados con memoria y aprendizaje y anomalías en la región frontal medial (no usualmente relacionada con tareas mnésicas) refleja un patrón de alteraciones cognitivas distinto al encontrado en disfunciones frontales o diencefálicas, y que por lo tanto podría reflejar depresión *per se*, más que un deterioro cognoscitivo

COPIA CON  
FOLIO 111 - 112

general. Por la naturaleza de las tareas que se encuentran afectadas (las que requieren de esfuerzo), estas podrían reflejar alteraciones en la concentración y falta de motivación, más que déficits cognoscitivos específicos.

A continuación se presentan las tablas que resumen los estudios más relevantes transversales (Tabla 2) y longitudinales (Tabla 3) realizados con imágenes funcionales cerebrales en pacientes deprimidos. Algunos fueron realizados con tareas neuropsicológicas específicas para la evaluación de los cambios en la activación de regiones específicas, de acuerdo a las mediciones de metabolismo de glucosa o perfusión con tomografía de fotón único (SPECT) o con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés: Positron Emission Tomography). Entre las pruebas neuropsicológicas aplicadas se encuentran la Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST, por sus siglas en inglés: Wisconsin Card Sorting Test) y la prueba de planeación Torre de Londres (ver tabla 2).

TESIS FINAL  
FALLA DE CALIFICACION

**Tabla 2. Estudios Transversales de Imágenes Funcionales de los Lóbulos Frontales en Depresión Mayor.**

Estudio	Método	Edad Promedio de la Muestra (SD)	Hallazgos
Ebert et al. 1991	SPECT (reposo)	10 DU melancólicos, 39.9 (9.1) 8 CON 41.5 (10.2)	Hipofrontalidad izquierda en DU
Drevets et al. 1997	PET (reposo)	13 DU 36.2 (8.9) 10 DU 33.6 (10) 33 CON 30.1 (7.8)	Hiperfrontalidad in DU, izquierda menor que derecha.
Bench et al. 1995	PET (reposo)	40 DM 56.8 (12.8) 23 CON 63.4 (11.6)	Disminución en flujo sanguíneo Cerebral Regional en Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda y giro angular izquierdo
Mayberg et al. 1994	SPECT (reposo)	13 DU 42 (11) 11 CON 35 (13)	Hipoperfusion en cíngulo anterior, Corteza Orbitofrontal y C+PFDL
Biver et al. 1994	PET (reposo)	12 DU 37.6 (13.2) 12 CON 31.08 (5.9)	Hiperactividad en corteza frontal lateral, medial basal. Hipoaquividad en C+PFDL
Rubin et al. 1994	Xenon 133 (reposo)	11 DU 35 (8.4) 11 CON 29.8 (12.9)	Reducción de flujo sanguíneo en corteza frontal. Reducción en el gradiente anteroposterior, hipofrontalidad relativa izquierda
Baxter et al. 1985	PET (reposo)	10 DU 34.0 (11.5) 12 CON 31.0 (4.2)	Actividad reducida en C+PFDL izquierda en DU
Berman et al. 1993	Xenon 133 (reposo, pareo de números y WCST)	9 UP 17BP 44.6 (13.5) 20 CON 44.1 (13.9)	No diferencias significativas entre enfermos y controles
George et al. 1997	PET (Stroop Standard "sad" Stroop, tarea control)	6 DU 38.5 (10.9) 5 BP 34.4 (11.1) 11 CON 36.3 (10.9)	Normalización de la hipoperfusion en la C+PFDL izquierda durante prueba Stroop normal y triste
Elliott et al. 1997	PET [Durante tarea de planeación Torre de Londres (facil vs difícil) evoked control task]	6 DU 34.7 (21-48) 6 CON 31 (18-55)	Durante la tarea fácil no se encontró diferencias significativas en CA. Actividad reducida en C+PFDL Durante la tarea difícil, déficit en CA persistente incremento bilateral en actividad de C+PFDL
<p>DM, depresión mayor, DU, depresión unipolar, TBP, trastorno bipolar, CON, controles WCST- Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin</p>			

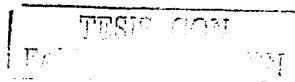
RESERVA  
BIBLIOTECA



**Tabla 3. Estudios Longitudinales de Imágenes Cerebrales Funcionales en Depresión Mayor**

Estudio	Método	Edad Promedio de la Muestra (SD)	Hallazgos
Bench et al. 1993	PET (reposo)	25 DM 58.6 (12.6) 23 CON 63.4 (11.6)	Incremento en flujo cerebral regional en CxPFDL izquierda y CA en DM con remisión
Martinot et al. 1990	PET (reposo)	3 UP 7 TBP 49 (15) 10 CON 38 (11)	Hipometabolismo relativo en Cx prefrontal izquierda después de tratamiento con imipramina Hipometabolismo frontal global persistente
Passero et al. 1995	Xenon 133 (reposo)	28 UP, 16 tratados con amitriptilina 62.6 (4.7) 10 treated with amineptine 63.0 (5.2)	Hipometabolismo frontal izquierdo corregido con amitriptilina y con amineptina (agente dopaminérgico)
Buchsbaum et al. 1997	PET (reposo)	17 DM 38.5 (12.3)	Incremento de actividad en Cx PCDL, región occipital izquierda, lóbulo frontal medial y cíngulo después de tratamiento con sertralina
Goodwin et al. 1995	SPECT (reposo)	28 DU 16 pareados 43 (14.4) 12 no-pareados 47 (12.6)	Hipoperfusión prefrontal persistente y normalización de regiones y ganglios basales en la remisión

DM: depresión mayor, DU: depresión unipolar, TBP: trastorno bipolar, CON: controles  
CA: cíngulo anterior, Cx PFDL: corteza prefrontal dorsolateral



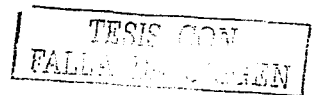
## **Estimulación Magnética Transcraneal en Depresión**

Una de las áreas de mayor atención dentro de las posibles aplicaciones de la estimulación magnética en psiquiatría ha sido su uso como tratamiento antidepresivo. Varios estudios abiertos han sugerido que la EMT de baja frecuencia sobre el vértice del cerebro podría tener efectos antidepresivos. (Hoflich, 1996; Grisaru y cols 1994). Con base en hallazgos imagenológicos de la función prefrontal anormal en depresión (George, 1994, 1996, 1998) especularon que la estimulación no convulsiva de la corteza prefrontal podría producir un efecto antidepresivo más profundo que el aplicado sobre el vértice del cerebro.

Antes de realizar los ensayos como tratamiento, ellos estudiaron los efectos inmediatos de la EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) derecha e izquierda en pacientes deprimidos resistentes al tratamiento farmacológico. En contraste con la dirección del efecto en el estado de ánimo en voluntarios normales, la estimulación rápida de la CPF DL derecha resultó en un incremento en la ansiedad y empeoramiento en el estado de ánimo.

Se realizó entonces un estudio en el que se aplicó EMTr, diariamente y en forma abierta a 6 pacientes hospitalizados resistentes al tratamiento. Después de 5 días de tratamiento, los puntajes en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) disminuyeron en un 26% (George, 1995).

En un estudio abierto realizado posteriormente, Figiel et al (1998) aplicaron EMTr rápida a 56 pacientes deprimidos crónicamente y resistentes a tratamiento, a



quienes se les había referido para terapia electroconvulsiva (TEC). Después de 5 días de EMTr observaron un 45% de índice de respuesta (definido como >50% de disminución en los puntajes de HDRS). Utilizando un diseño abierto diferente Conca y cols (1996) trataron una cohorte de pacientes deprimidos con un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina y EMTr para evaluar la posible potenciación en el efecto antidepresivo. El grupo con EMTr tuvo una respuesta antidepresiva más rápida.

Para cualquier posible tratamiento antidepresivo los estudios doble ciego aleatorizados o con controles placebo son importantes. El diseño de estudios con EMT es un reto. Quien aplica la EMT debe conocer las condiciones de tratamiento del paciente, y esta persona se encuentra en la posición de poder influenciar la evolución del paciente. De esta forma, ninguno de los estudios con EMT ha sido verdaderamente doble ciego.

Utilizando un diseño cruzado con los mismos sujetos, Pascual Leone y cols (1996) reportó un estudio con controles a quienes se les aplicó un tratamiento simulado de EMT sosteniendo la bobina en posición oblicua, a 45° en relación con el cuero cabelludo, imitando así las sensaciones de la verdadera EMT. De esta forma se produce un mínimo de corriente intracerebral, funcionando entonces como procedimiento simulado. Ellos encontraron que la EMTr rápida de la CPFDL izquierda durante 5 días tenía marcados efectos antidepresivos en depresión psicótica, con 11 de 17 pacientes que mostraron una disminución de más del 50% en la escala de depresión de Hamilton. La estimulación en otros sitios (CPFDL derecha, vertex) así como la estimulación simulada no tuvieron efectos

antidepresivos. Este es un resultado significativo que fue superior a lo que se podría esperar por cualquier régimen de tratamiento farmacológico o aún con TEC. (Segman, 1995; Nobler, 1997). Sin embargo, los pacientes no estaban libres de tratamiento y el diseño fue de entrecruzamiento múltiple (todos los sujetos se reclutaron por 5 meses y recibieron 5 tipos de estimulación, cada una por 5 días consecutivos por mes).

Tres estudios de seguimiento no han observado la misma magnitud de velocidad de respuesta (Padberg, 1998; Loo, 1998; Grunhaus 1998). En este mismo sentido, algunos estudios han sugerido que la depresión psicótica es resistente a la EMTr en su forma normal (George, 1995, Grunhaus, 1998).

El grupo encabezado por Mark George (George, 1997) completaron un estudio doble ciego controlado con simulación con entrecruzamiento único de EMTr rápida de CPFDL izquierda en 12 pacientes deprimidos externos resistentes a tratamiento utilizando intensidad débil (80% del umbral motor). La mejoría en 10 días de EMTr fue modesta (26% de disminución en HAM D a las 2 semanas), pero significativamente mayor que con el tratamiento simulado. Este estudio sufrió además de un diseño de cruzamiento en el cual los efectos sobrepuestos no pudieron ser controlados, y algunos pacientes recibieron medicación de mantenimiento.

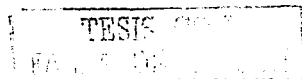
Una pregunta importante en la aplicación de la EMTr como tratamiento antidepresivo ha sido si los efectos antidepresivos de la EMTr son dependientes de la región estimulada o de la frecuencia del estímulo aplicado. La mayoría de los estudios han

TEMA 10  
FALLA DE ORIGEN

descrito respuestas exitosas al tratamiento con EMTr en la CPFDL izquierda. Sin embargo, en un estudio reciente (Kein, 1999) se aplicó EMTr a frecuencias bajas en 71 pacientes externos deprimidos en forma aleatoria a dos semanas de tratamiento activo o simulado en la corteza prefrontal derecha utilizando una bobina redonda no focal. En el grupo activo, 41% de los pacientes tratados con EMTr respondieron con al menos un 50% de disminución en HAM-D, y solo 17% de los pacientes con simulación cumplieron los criterios de respuesta. De esta forma se ha sugerido que la aplicación de frecuencias bajas ( de 1 Hz o menos), las cuales han sido asociadas a disminuciones en el metabolismo y perfusión regionales, pueden ser consideradas como parámetros en la aplicación de EMTr con fines antidepresivos.

En forma importante, la EMTr lenta tiene un riesgo considerablemente menor de producir convulsiones que la EMTr rápida. Un reciente estudio de diseño paralelo, ciego realizado por Nahas y cols. (Nahas, 1998) y George (George 1998) sugieren que la EMT a 5Hz en corteza prefrontal izquierda podría ser tan efectiva como la estimulación rápida, a 20Hz, en la misma región. A las 2 semanas, 6 de 10 sujetos con EMTr lenta, 3 de 10 sujetos con EMTr rápida, y 0 de 10 sujetos con simulación fueron "respondedores" (>50% de disminución en HAM-D). De forma similar Padberg et al (Padberg, 1998) estudió a 18 pacientes deprimidos no psicóticos con tratamiento simulado, EMTr lenta o EMTr rápida, todos sobre la corteza prefrontal izquierda. Durante 5 días, 5 de 6 en el grupo de estimulación lenta y 3 de 6 en el grupo de estimulación rápida mejoraron (de 20% a 30% de disminución en HAM-D), sin cambios con el grupo de tratamiento simulado.

Krimbrell et al (1999) realizaron un estudio en el cual se trataba a 13 pacientes deprimidos con 1, 20 Hz o placebo, en dos fases de 5 sesiones de tratamiento cada una, en un diseño cruzado y con distribución aleatoria. Se evaluó el metabolismo de la glucosa cerebral basal con tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando [<sup>18</sup>F]-Fluorodeoxiglucosa. Encontraron una correlación negativa entre el índice de respuesta antidepresiva con la EMTr a 1Hz, comparado con 20Hz ( $r = -0.797$ ,  $p < 0.004$ ). Además encontraron que la mejor respuesta a 20Hz se encontraba asociada con el grado de hipometabolismo basal, mientras que la respuesta a 1Hz mostró una tendencia de asociación con el hipermetabolismo de base.



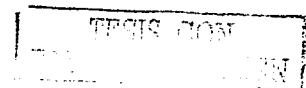
## JUSTIFICACION

Existen múltiples trabajos que han descrito la utilidad de la EMTr en depresión, la cual representa una herramienta segura que permite la inducción de corrientes eléctricas en la corteza cerebral, en forma focal (utilizando una bobina "en ocho" y con mínimos efectos colaterales (cognoscitivos y fisiológicos) en el tratamiento de la depresión mayor.

Se han realizado diversos ensayos clínicos para determinar los factores que intervienen en la eficacia de la EMTr como antidepresivo, entre los cuales se encuentran la localización de la región estimulada, la intensidad, la frecuencia y la cantidad de pulsos administrados.

Es importante explorar los efectos cerebrales que se relacionan con la eficacia antidepresiva de este procedimiento con tan amplias posibilidades terapéuticas en neuropsiquiatría utilizando diferentes frecuencias *rápidas* de estimulación, mismas que han sido ya documentadas con efectividad en el tratamiento de pacientes con depresión mayor (Kimbrell, 1999). La cuantificación de la perfusión cerebral previa y posterior a esta intervención terapéutica permitiría obtener información acerca de las estructuras cerebrales cuya actividad puede verse modificada por esta intervención, y que pueden estimarse a partir de los cambios en la perfusión cerebral regional en pacientes con depresión mayor que reciben en la corteza prefrontal izquierda.

Aún no está claro en que circuitos actúa la EMTr cuando se administra en una misma región cortical, aplicando diferentes frecuencias, que han sido ya utilizadas como tratamiento antidepresivo.



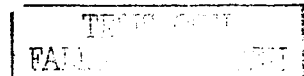
## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diferentes estudios han evidenciado que la estimulación magnética transcraneal repetitiva de la corteza prefrontal izquierda pueden mejorar la sintomatología de pacientes deprimidos.

Una hipótesis que actualmente se maneja es que la EMTr de alta frecuencia, incrementa la eficacia sináptica, mientras que la EMTr de baja frecuencia la disminuye. Los efectos reportados para la EMTr a 20 y 5 Hz han reportado efectividad y teóricamente producirían efectos cerebrales diferentes. Se cree que la respuesta antidepressiva de esta intervención pueda depender del estado de la actividad neuronal basal. Esta actividad puede estimarse a través de diferentes métodos de imagen cerebral funcional. Entre estos se encuentra la tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

Las preguntas más importantes a resolver a través del presente estudio son: ¿Existen diferencias en el efecto antidepressivo de la estimulación con 5 y 20 Hz en pacientes deprimidos sin tratamientos previos? ¿Qué diferencias existen en la perfusión cerebral cuantificado por SPECT en reposo con cada una de estas frecuencias de estimulación en pacientes con depresión mayor?

¿Puede establecerse una asociación de este efecto clínico con la actividad cerebral basal de los sujetos sometidos a esta intervención?





## HIPOTESIS

Dado que se ha demostrado que la EMTr aplicada en la CPFDL izquierda en pacientes deprimidos puede mejorar la hipoperfusión frontal y que este efecto puede variar en función de la frecuencia de pulsos empleada, la aplicación de EMTr a 5Hz y a 20Hz producirá diferentes patrones de activación cuantificables por SPECT los cuales podrían reflejar diferencias en la respuesta clínica.

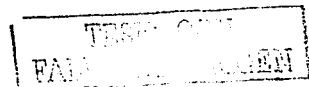
## OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia de la Estimulación Magnética Tanscraneal repetitiva en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda como tratamiento único en la depresión mayor sin tratamiento farmacológico.
- Comparar las diferencias de efecto antidepresivo de la estimulación a 5 y 20 Hz durante 10 días en la corteza prefrontal izquierda.
- Caracterizar el patrón de cambios en la perfusión sanguínea cerebral a través de imágenes funcionales de Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT).

Objetivos específicos:

- Evaluar la respuesta al tratamiento con EMTr, a través de escalas clínicas para la evaluación de síntomas depresivos: Hamilton D y Inventario de Beck para depresión.



Comparar los cambios clínicos en la severidad de la depresión entre el grupo de tratamiento con EMTr 5Hz y el grupo de tratamiento de EMTr con 20 Hz.

- Describir los cambios en la perfusión cerebral mediante SPECT posterior al tratamiento con EMTr 20 Hz y a 5Hz en la CPFDL izquierda en relación con la perfusión basal en las siguientes regiones:

- Corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL)
- Corteza prefrontal orbitofrontal.
- Corteza del cíngulo.

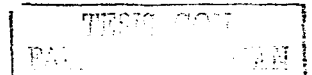
#### **Variables e Instrumentos**

Variable independiente: Tratamiento con EMTr a 5 Hz, 20Hz o simulación.

Variables dependientes:

a) Respuesta o no respuesta al tratamiento (variable dicotómica) con EMTr, después de 2 semanas de tratamiento con EMTr entre los grupos de 5 y 20 Hz. La respuesta se define como disminución del 50% o más en la calificación de Hamilton para depresión de 21 ítems. (variable dicotómica).

b) Remisión o no remisión del episodio depresivo a las 8 semanas de tratamiento (variable dicotómica) definido como calificación menor a 8 puntos en HAM-D.



c) Cambio en la severidad del síntomas depresivos evaluada por medio de la escala de depresión de Hamilton de 21 ítems, el cual se expresará como porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal. **(variable ordinal).**

d) Cambio en la severidad del síntomas depresivos evaluada por medio del Inventario de Beck el cual se expresará como porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal. **(variable ordinal).**

a. Se realizarán evaluaciones semanales desde el ingreso al estudio a cada paciente, hasta completar 8 semanas.

e) Tiempo de respuesta al tratamiento. Respuesta establecida como reducción de 50% o más en escala de Hamilton para depresión de 21 ítems.

f) Tiempo de reactivación de los síntomas en semanas, en caso de que el paciente haya respondido al tratamiento.

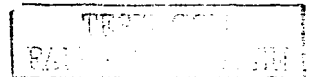
Cambios cuantitativos en las imágenes de SPECT post-tratamiento en relación con la imagen basal después de haber recibido 10 sesiones de tratamiento con EMTr.

#### **Instrumentos Clinimétricos**

1. Criterios DSM IV para Trastorno Depresivo Mayor (MINI)
2. Escala de depresión de Hamilton de 21 ítems (HAM-D)
3. Inventario de Beck de Depresión. (IBD)

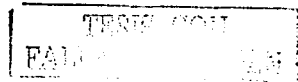
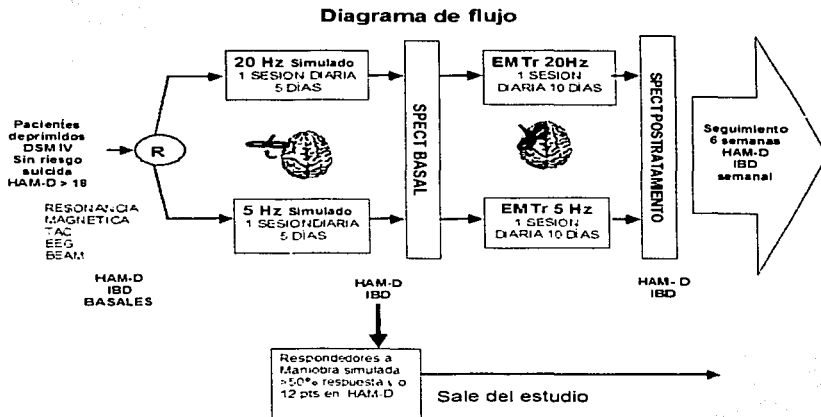
#### **METODO**

##### **Diseño**



Ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego. Formato de grupos paralelos de tratamiento activo, con una fase de tratamiento simulado en ambos grupos. (fig. 2.)

Figura 2. Diseño general del estudio.



**Población en estudio**

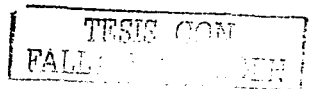
Pacientes que asistieron al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría desde marzo del 2000 hasta mayo del 2002 entre 18 y 60 años que cumplieron criterios DSM-IV para Episodio Depresivo Mayor, que no habían recibido tratamiento farmacológico previo durante el episodio actual, que no presentaban riesgo suicida y que aceptaron participar en el estudio tras haber firmado una carta de consentimiento informado (ANEXO 1).

Se incluyeron sólo aquellos pacientes que presentaron un grado de severidad de 18 puntos o más, evaluados con la escala HAM-D.

Los sujetos que mostraron una respuesta consistente a la maniobra simulada, definida como disminución de 50% o más en la escala HAM-D, fueron excluidos de la fase activa de tratamiento con EMT.

**Selección de sujetos****(a) Criterios de Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de Episodio Depresivo Mayor (DSM-IV).
- Con grado de severidad evaluado con la escala para depresión de Hamilton de 18 puntos o más.
- Edad entre 18 y 60 años
- Que aceptaron participar y firmar la hoja de consentimiento.
- Sin tratamiento farmacológico antidepresivo durante el episodio actual.



(b) Criterios de Exclusión

- Antecedentes de crisis convulsivas o epilepsia.
- Pacientes con marcapaso.
- Pacientes con objetos metálicos o magnéticos en cráneo o intracraneales (placas, clipajes vasculares).
- Pacientes portadores de padecimientos médicos crónico-degenerativos (P. Ej. colagenopatías, nefropatías, alteraciones metabólicas severas) o de alguna enfermedad cerebral orgánica que afecte al padecimiento psiquiátrico.
- Pacientes con algún tratamiento farmacológico, neurológico o psiquiátrico.
- Pacientes con antecedente o diagnóstico actual de dependencia o abuso de sustancias.

(c) Criterios de Eliminación

- Empeoramiento del cuadro depresivo
- Presencia de riesgo suicida
- Efectos colaterales inesperados
- Petición expresa del paciente de ser excluido del estudio.

El protocolo fue revisado y aprobado por el comité de ética del Instituto nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente"

TESIS CON  
FALLA DE CALIDAD

### Procedimiento

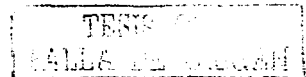
Se ofreció tratamiento con EMTr a pacientes que cumplieron criterios DSM-IV para episodio depresivo mayor, de severidad moderada ( $=$  o  $>$  a 18 puntos en Ham-D), que no presentaban riesgo suicida, que no habían recibido tratamiento farmacológico durante el episodio depresivo en curso.

Se informó a cada paciente acerca de las características del procedimiento en una entrevista especialmente realizada con ese fin. A cada paciente se le entregó una carta de consentimiento informado que fue explicada y firmada por cada uno de ellos antes de iniciar el procedimiento.

Se realizó una historia clínica para cada paciente y un perfil básico de laboratorio (biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina).

Se registraron: edad, sexo, diagnóstico, historia de TEC previos. Se les aplicaron al inicio, previo al tratamiento, el Inventario de Depresión de Beck, así como escala de Depresión de Hamilton de 21 ítems (HAM-D).

A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada de cráneo o resonancia magnética de cráneo previo a recibir la estimulación para asegurar la ausencia de alteraciones estructurales que pudieran contraindicar la realización del procedimiento. De la misma manera, se realizó un EEG previo, para descartar la presencia de actividad paroxística cerebral, así como datos que pudieran sugerir alteraciones orgánicas cerebrales. El EEG fue evaluado por un médico experto en neurofisiología clínica (U.A.O.).



Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento previo al inicio de la fase simulada de tratamiento.

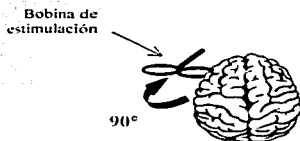
a) 20Hz, 80% UM, 10 días de tratamiento

b) 5Hz, 80% UM, 10 días de tratamiento

A los pacientes seleccionados para este estudio se les realizaron evaluaciones con las escalas HAM-D, e Inventario de Beck (IB) semanalmente, desde su inclusión al protocolo, hasta completar ocho evaluaciones. Las evaluaciones fueron realizadas por psiquiatras ciegos al procedimiento.

Una vez asignados a uno de los grupos, se dio inicio a la primera fase de 5 días consecutivos de estimulación simulada. La maniobra simulada se aplicó con una intensidad de 80% del Umbral aplicando la bobina de estimulación a 90° (Figura 3).

**Figura 3. Colocación de la bobina de estimulación a 45 para el procedimiento simulado**





En la siguiente fase del estudio se adquirieron imágenes SPECT de cada paciente, 24 horas después de la última sesión de EMTr simulada. Estas imágenes son consideradas basales en relación con la estimulación activa.

Se determinó que aquellos pacientes que mostraran respuesta a la maniobra simulada serían excluidos del estudio. La respuesta se definió como una disminución del 50% o más en el puntaje total de la escala de HAM-D.

Posteriormente a la fase de tratamiento simulado cada paciente recibió EMTr activa durante 10 días, una sesión diaria en la que se le aplicó una serie de 15 trenes, con la bobina colocada como se muestra en la imagen (figura 4).

Al final de la 10ª sesión de tratamiento activo se adquirieron nuevamente imágenes de SPECT cerebral. Estas fueron obtenidas 24 horas posterior a la última sesión de EMTr en todos los casos.

Se continuaron realizando evaluaciones clinimétricas con HAM-D, e IB, durante al menos cuatro semanas posteriores a la estimulación.

Se determinó que aquellos pacientes que presentaran reactivación de síntomas depresivos, o cualquier otro tipo de sintomatología que ameritara intervención, serían canalizados a un tratamiento habitual dentro del servicio de consulta externa o de hospitalización en el Instituto Nacional de Psiquiatría.

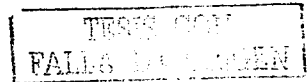
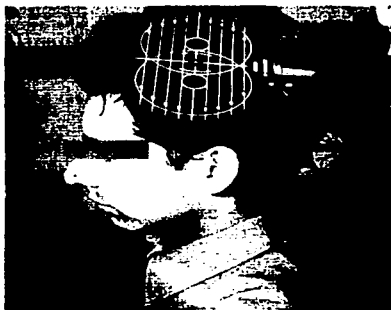


Figura 4. Colocación de la bobina de estimulación en la superficie del cráneo. Durante la aplicación del tratamiento de EMTr activo.



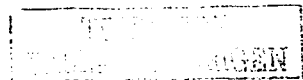
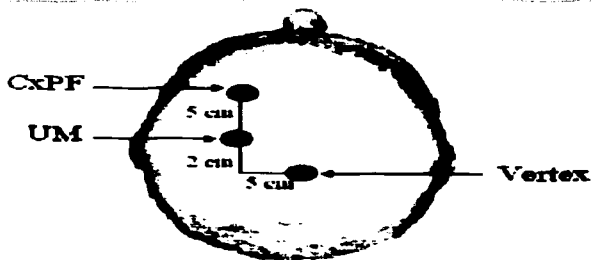
TESIS DE  
FALLA DE PERSON

### PROCEDIMIENTO DE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA

La estimulación magnética transcraneal se aplicó con un estimulador rápido *Dantec Magpro*, equipado con una bobina en forma de 8, de 50mm de diámetro interno. Se realizó en un área con el equipo y personal necesarios para atender cualquier evento convulsivo que se pudiera presentar. Se llevó a cabo con el paciente alerta, a quien se le colocaron protectores (textiles o plásticos) para los oídos, con el fin de protegerlos contra cualquier posible trauma acústico.

Antes de iniciar la estimulación se establece el umbral motor en cada paciente con el método visual, estimulando la región motora primaria izquierda (M1) con pulsos simples a bajas frecuencias ( $< 1$  Hz). La localización del sitio de estimulación de la región M1 se determinó en un punto aprox. 5cm hacia la izquierda del vertex, y 2 cm anterior en el plano parasagital, como se muestra en la figura 5.

Figura 5. Localización de los sitios de estimulación para umbral motor (UM) y corteza prefrontal dorsolateral (CxPF)



Se observó el movimiento del abductor corto del pulgar contralateral a la región motora. Se estableció como umbral motor (UM) a la intensidad necesaria ( $A/\mu s^2$ ) para producir movimiento del músculo abductor del pulgar, en al menos 5 de 10 ensayos. Se cuantificó entonces la intensidad como 100% y se calculó el 80% del UM, intensidad con la cual se estimuló en cada sesión.

Cada paciente recibirá 2 cursos de tratamiento, cada curso consistente en 5 sesiones en 5 días consecutivos. La estimulación será aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CDLPF izquierda), cuya ubicación se ha definido en reportes previos a 5cm anterior a la posición óptima de activación del primer músculo dorsal interóseo derecho.

Cada sesión consiste en la aplicación de 15 trenes de 2 segundos (para la frecuencia de 20Hz) de duración separados por intervalos intertrenes de 58 segundos; 15 trenes de 10 segundos de duración para la frecuencia de 5Hz, con intervalos intertrenes de 50 segundos (tabla 4). La estimulación se aplica con una intensidad del 80% del umbral motor de cada paciente. Se han elegido estos parámetros de estimulación de acuerdo con reportes previos realizados en voluntarios sanos (Pascual Leone, 1993) y en estudios clínicos con pacientes deprimidos (George, 1995).

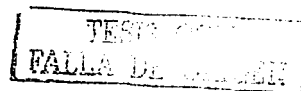
**Tabla 4. Parámetros de EMTr para cada grupo**

**PARAMETROS DE ESTIMULACION PARA CADA GRUPO**

	<b>5Hz</b>	<b>20Hz</b>
Intensidad	80% UM	80% UM
Duración de cada tren	10 seg	2 seg
Intervalos inter-trenes	50 seg	58 seg
Número de trenes por sesión	15	15

La EMTr simulada se realiza colocando la bobina en forma oblicua ( a 90° ) al cráneo del paciente, como se ha reportado ya en la literatura, al momento de realizar los disparos con el estimulador

Se registraron los signos vitales de cada paciente (FR, TA, FC y temperatura) antes e inmediatamente después de realizar el procedimiento, así como la presencia de molestias y efectos colaterales después de cada sesión de estimulación. Se realizó una



nueva adquisición de imágenes de SPECT en reposo al final de la segunda semana de tratamiento.

La escala de HAM-D y el IBD se aplicaron semanalmente, hasta completar 6 mediciones posteriores a la basal. Los evaluadores permanecieron ciegos al grupo de tratamiento al que pertenecía cada paciente.

### **SPECT CEREBRAL Y ANÁLISIS DE LA IMAGEN**

Previo al procedimiento de SPECT se colocó un catéter en una vena del antebrazo izquierdo de cada paciente, el sujeto permaneció en estado de relajación en un cuarto libre de estímulos visuales y auditivos 15 minutos antes y 15 minutos después de la administración de 740-925 MBq (20-25 mCi) del radiofármaco, 30 minutos después de la administración se recostó al sujeto en la camilla del equipo orientando su cabeza en el eje orbitomeatal para iniciar la adquisición de la SPECT.

El SPECT cerebral se llevó a cabo en el departamento de Medicina Nuclear de la Unidad de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz", con una Gamma cámara de tres cabezales modelo Multi-SPECT (Siemens Knoxville, Tenn), con colimadores de ultra alta resolución (*fam-beam*). Matriz de 128 x 128 y zoom de 1.23. Cada cabezal giró en un ángulo de 120°, completando un total de 360° alrededor de la cabeza del paciente, se obtuvieron 120 proyecciones angulares de 3° cada una (40 por detector) con un mínimo de 8 millones de cuentas por estudio. El tiempo de adquisición fue de 25 a 30 minutos. La reconstrucción de las imágenes se realizó con un filtrado de retroproyección *Sheep-logan-hanning 0.9* con

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIM

una resolución espacial de 9.0 mm. Se realizó corrección de atenuación por el método de Chang para cada corte transversal de 0.12 cm-1.

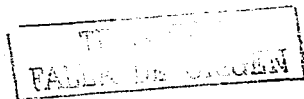
El radiofármaco empleado fue  $^{99m}\text{Tc}$ -dímero de etil-cisteinato ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) preparado de acuerdo a las especificaciones por la empresa AccesoFarm S.A. de C.V.

El análisis se realizó con el programa SPM99 (Friston et al, 1995a, 1995b). En breve, las imágenes fueron transformadas al sistema de coordenadas de Talairach y Tournoux (1988) para la posterior realineación de cada imagen por medio del método de interpolación sincrónica (kernel  $9 \times 9 \times 9$  voxeles). Las imágenes ya realineadas se normalizaron utilizando una imagen promedio del total de imágenes para la determinación de parámetros y como plataforma se utilizó la imagen de SPECT del Instituto Neurológico de Montreal. La interpolación fue mediante el método bilinear y el tamaño del voxel se fijo en  $2 \times 2 \times 2$  mm. Las imágenes fueron suavizadas con un valor de  $4 \times 4 \times 4$  mm. Se generó un mapa paramétrico para la estadística t considerando a priori como significativo una p-no corregida  $< 0.01$  y solo aquellos grupos (clusters) formados por al menos 10 voxeles.

#### **Análisis de datos**

Variable Principal:

Diferencias en una medida dicotómica de respuesta antidepresiva (definida como disminución del 50% o más en la escala de HAM-D con respecto a la calificación basal) contra no respuesta, que se evaluaron empleando pruebas t entre los dos grupos ( 5 y 20Hz).



**Variabes secundarias:**

Se utilizó un análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA-RM) para la evaluación de los puntajes de las escalas en los diferentes tiempos de medición y se buscó la interacción por grupo de tratamiento.

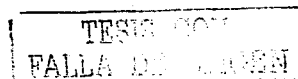
Se realizaron múltiples pruebas T para grupos relacionados, para evaluar las diferencias entre los diferentes evaluaciones contra la basal.

**Consideraciones Éticas**

Este proyecto fue diseñado considerando todas las medidas de seguridad recomendadas por la International Association of Transcranial Stimulation y señaladas por Wassermann. Entre ellas la adquisición de imágenes estructurales y el uso de parámetros de intensidad y frecuencia de estímulos seguros.

Todos los pacientes que participaron en este proyecto fueron informados en una entrevista acerca de todas las características del estudio. Se les entregó una carta de consentimiento que firmaron antes de ingresar al proyecto.

El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente".



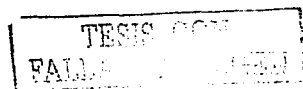


## RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente al estudio un total de 23 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. De los pacientes que ingresaron al estudio, dos mejoraron durante la primera fase de estimulación simulada, con disminuciones de más del 50% en la escala de Hamilton, uno pertenecía al grupo de 5Hz y uno al grupo de 20Hz. Estos pacientes continuaron su seguimiento en el servicio de consulta externa del INPRF. Tres pacientes no completaron la fase de estimulación activa, dos de ellos por dificultades en el traslado diario desde sus domicilios hasta nuestro centro de investigación (INPRF), y uno de ellos no toleró el procedimiento, quien pertenecía al grupo de 20Hz. Completaron la fase de estimulación activa un total de 19 pacientes, de los cuales 9 fueron asignados al tratamiento de EMTr a 5 Hz y 10 recibieron tratamiento con 20 Hz.

Todos los pacientes fueron entrevistados y se descartaron padecimientos médicos relevantes, así como alteraciones estructurales a través de la imágenes de resonancia magnética de cráneo.

La aplicación de la EMTr fue bien tolerada por los pacientes. Dos de ellos reportaron molestias durante la aplicación relacionada con la respuesta de la musculatura superficial del cráneo que presentaba contracciones repetidas durante los cursos de estimulación, así como cefalea transitoria posterior a las sesiones de EMTr. No se registraron eventos convulsivos en ninguno de los pacientes que participaron en el estudio. El seguimiento de estos pacientes se realizó hasta la cuarta semana posterior



al término de la EMTr. En la siguiente tabla (tabla 5) se muestran los datos demográficos y clínicos de la muestra.

**Tabla 5. Distribución por grupo en edad, sexo, HAM-D basal , HAM-D final y porcentaje promedio de reducción al final de la EMTr activa a 5 y 20Hz.**

	Grupo	
	5Hz	20 Hz
Número de pacientes	n=9	n= 10
Edad en años ( $\bar{X} \pm SD$ )	38.8 $\pm$ 10.5	39.9 $\pm$ 11.6
Sexo hombres mujeres	1 : 8	2 : 8
HAM-D Basal ( $\bar{X} \pm SD$ )	28 $\pm$ 3.24	24.2 $\pm$ 3.7
HAM-D final EMTr (sem4) ( $\bar{X} \pm SD$ )	18.67 $\pm$ 8.4	14.7 $\pm$ 4.6
% Disminución en HAM-D al final de la EMTr	34.53	43.09

La media de los puntajes en la escala de Hamilton basal para el grupo de 5Hz fue de 28 puntos (DE= 3.24) y para el grupo de 20Hz de 24.22 (DE= 3.7). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la medición basal para HAM-D. Los valores promedio de puntaje al final de la EMTr activa fueron de 18.67 (DE = 7.15)

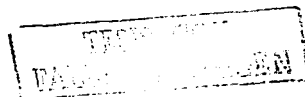
FALTA DE DATOS

para el grupo de 5Hz y de 14.78 (DE= 4.63) para el grupo de 20 Hz. Las evaluaciones finales (evaluación 8) fueron de 8.50 (DE = 11.27) para el grupo de 5 Hz y de 16.20 (DE = 5.6) para el grupo de 20 Hz. Los promedios de las evaluaciones de HAM-D y del Inventario de Beck para cada grupo se muestran en las tablas 6 y 7 respectivamente.

**Tabla 6. Calificaciones en HAM—D ( $\bar{x} \pm DE$ ) entre grupos a lo largo del estudio.**

FASE DEL TRATAMIENTO	GRUPOS DE TRATAMIENTO (n=19)	
	5 Hz (n=9)	20Hz (n=10)
Basal	28.0 $\pm$ 3.2	24.2 $\pm$ 3.7
Postsham	24.33 $\pm$ 4.3	20 $\pm$ 5.41
Semana 3	21.0 $\pm$ 8.5	16.5 $\pm$ 6.21
Semana 4*	18.6 $\pm$ 8.4	14.78 $\pm$ 4.6
Semana 5	10.3 $\pm$ 7.15	12.8 $\pm$ 5.5
Semana 6	11.2 $\pm$ 6.72	14.2 $\pm$ 7.9
Semana 7	15.5 $\pm$ 9.98	14 $\pm$ 7.9
Semana 8	8.50 $\pm$ 11.27	16.2 $\pm$ 5.6

\* Fin de la EMTr



**Tabla 7. Calificaciones en el inventario de Depresión de Beck ( $8 \pm DE$ ) en ambos grupos, basal- fin de la 8ª semana.**

FASE DEL TRATAMIENTO	GRUPOS DE TRATAMIENTO (n=19)	
	5 Hz (n=10)	20Hz (n=9)
Basal	31.56 $\pm$ 8.43	24.6 $\pm$ 8.43
Postsham	24.56 $\pm$ 6.9	24 $\pm$ 11.63
Semana 3	17.25 $\pm$ 9.82	16.57 $\pm$ 6
Semana 4	11.67 $\pm$ 9.82	15.75 $\pm$ 8.29
Semana 5	7.83 $\pm$ 9.39	15.33 $\pm$ 7.2
Semana 6	7.8 $\pm$ 7.73	11.50 $\pm$ 8.19
Semana 7	13.5 $\pm$ 10.32	11.5 $\pm$ 7.64
Semana 8	6.33 $\pm$ 8.96	14 $\pm$ 9.59

\*Fin de la EMTr

Se analizó la interacción para los valores de las evaluaciones en HAM D contra el tiempo (semanas) y grupo (5 Hz vs 20Hz) con una prueba de ANOVA RM. Solo se encontró interacción significativa para el tiempo ( $F= 11.45$ ,  $P < .001$ ). La interacción entre grupos no fue significativa (tabla 8).

**Tabla 8. Prueba ANOVA para medidas Repetidas : Semanas x Grupo (20Hz vs 5Hz)**

Efecto	Lambda de Wilks	F	Sig
Semanas	0.111	11.450	$P < .001$
Semanas X Grupo	.549	1.174	$P = .395$

TRIP  
FAL

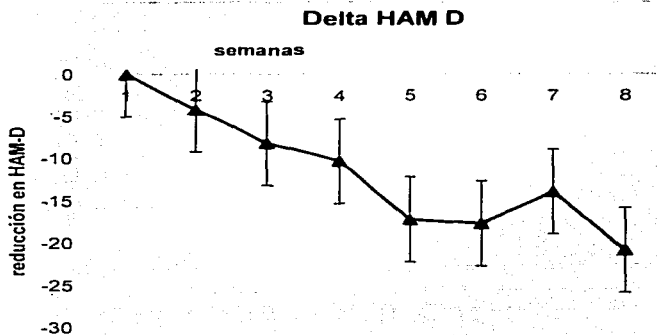
Se compararon las evaluaciones de seguimiento del grupo completo que recibió EMTr contra las mediciones basales con el fin de evaluar los cambios significativos a lo largo del tratamiento simulado, activo y seguimiento. Todos las evaluaciones mostraron significancia estadística al compararlas con pruebas T contra la basal. Ver tabla 9.

**Tabla 9.Reducción en Puntuaciones Hamilton en relación con la basal en el grupo completo de pacientes que recibieron EMTr.**

Semana	Media	DE	EE	Intervalos de Confianza 95%		t	Sig. (bilateral)
				Inferior	Superior		
2	4.21	6.03	1.38	1.30	7.12	3.04	0.007
3	8.21	7.18	1.65	4.75	11.67	4.99	0.000
4	10.33	7.60	1.79	6.55	14.11	5.77	0.000
5	17.26	9.66	2.22	12.61	21.92	7.79	0.000
6	17.74	11.12	2.55	12.38	23.10	6.95	0.000
7	13.95	12.01	2.75	8.16	19.73	5.06	0.000
8	20.84	11.40	2.62	15.35	26.34	7.97	0.000

TESIS COM  
FALLA

**Grafica 1. Reducciones en HAM-D , grupo completo.**



Se muestran IC 95% para la media

Al comparar las mediciones semana a semana (semana 1 vs. semana 2, semana 2 vs. semana 3, etc), se encontraron diferencias significativas solamente en las primeras 4 evaluaciones de seguimiento, como se muestra en la tabla 10.

TEMA 001  
A LA MEMORIA

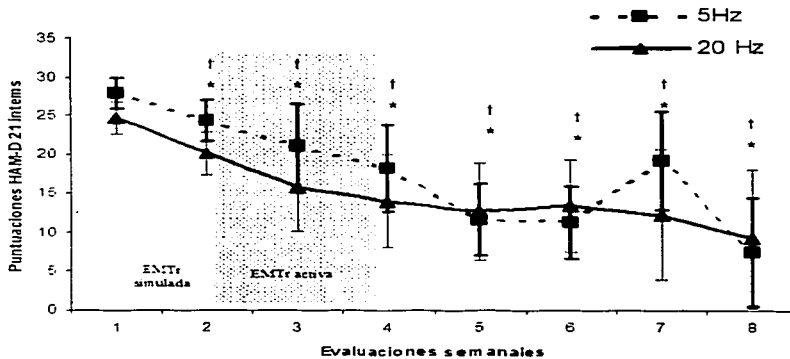
**Tabla 10. Reduccion en HAM-D semana a semana  
Grupo completo n=19**

Comparaciones semanales HAM-D	Media	DE	EE	Intervalos de Confianza 95%		t	Sig. (bilateral )
				Inferior	Superior		
1-2	4.21	6.03	1.38	1.30	7.12	3.04	0.007
2-3	4.00	6.28	1.44	0.97	7.03	2.78	0.012
3-4	2.22	4.58	1.08	-0.06	4.50	2.06	0.055
4-5	6.56	9.67	2.28	1.75	11.37	2.88	0.01
5-6	0.47	4.25	0.97	-1.57	2.52	0.49	0.633
6-7	-3.79	10.41	2.39	-8.81	1.23	-1.59	0.13
7-8	6.89	9.39	2.15	2.37	11.42	3.20	0.005

A continuación se muestran gráficos con de las medias e intervalos de confianza para las evaluaciones semanales de seguimiento con las escalas de Hamilton para depresión semanales, y los puntajes en el inventario de Beck . Las gráficas muestran los valores para los grupos de tratamiento 5 y 20Hz. ( gráficas 2 y 3).

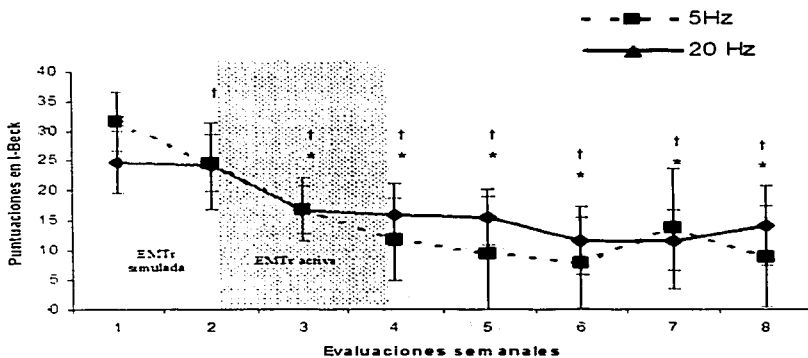
TESIS CON  
1991

Gráfica 2. Intervalos de confianza para las medias de las evaluaciones de HAM-D semanales durante la fase de EMTr simulada (ev ham 1-2), activa (2-4) y seguimiento (4-8).





Gráfica 3. Intervalos de confianza para las medias de las evaluaciones de IBD semanales durante la fase de EMTr simulada (ev ham 1-2), activa (2-4) y seguimiento (4-8).



TESIS COM  
A DE

Se compararon las diferentes evaluaciones de cada uno de los grupos 5Hz y 20Hz con pruebas no paramétricas (prueba de rangos de Wilcoxon) para evaluar los cambios semana a semana de acuerdo a las puntuaciones en la escala HAM-D. Los cambios en las evaluaciones 2, 3, 4, 5 y 6 con respecto a la puntuación basal fueron significativos para el grupo que recibió EMTr 5Hz, mientras que en las evaluaciones 2, 3, 4 y 5, fueron significativos con respecto a la puntuación basal para el grupo que recibió EMTr a 20 Hz (tabla 11).

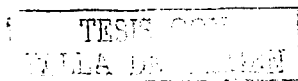
**TABLA 11. Pruebas no paramétricas Hamilton semanal grupo 5Hz**

Pruebas no paramétricas para las evaluaciones semanales de HAM-D contra la evaluación base

		Ev. 2	Ev.3	Ev.4	Ev.5	Ev.6	Ev.7	Ev.8
5Hz	Z	-1.866 <sup>a</sup>	-2.192 <sup>a</sup>	-2.312 <sup>a</sup>	-2.023 <sup>a</sup>	-2.023 <sup>a</sup>	-1.859 <sup>a</sup>	-1.997 <sup>a</sup>
	Sig.	0.062	0.028	0.021	0.043	0.043	0.063	0.046
20Hz	Z	-1.939 <sup>a</sup>	-2.536 <sup>a</sup>	-2.814 <sup>a</sup>	-2.549 <sup>a</sup>	-2.035 <sup>a</sup>	-2.392 <sup>a</sup>	-2.392 <sup>a</sup>
	Sig.	0.052	0.011	0.005	0.011	0.042	0.021	0.017

a. Basado en rangos positivos

b. Prueba de rangos de Wilcoxon



Se realizaron comparaciones de las puntuaciones del Inventario de Beck para cada grupo de tratamiento. El grupo de 5Hz mostró cambios significativos durante las primeras 7 evaluaciones de seguimiento al compararlos contra la evaluación basal. Sin embargo, el grupo de 20 Hz mostró significancia estadística sólo para las mediciones 3 a 7 con respecto a la basal (tabla 12).

**TABLA 12. Pruebas no paramétricas I - Beck semanal grupo 5 y 20Hz**

Pruebas no paramétricas para las evaluaciones semanales de IBD contra la evaluación basal								
		Ev. 2	Ev.3	Ev.4	Ev.5	Ev.6	Ev.7	Ev.8
5Hz	Z	-2.524 <sup>a</sup>	-2.524 <sup>a</sup>	-2.533 <sup>a</sup>	-2.366 <sup>a</sup>	-2.201 <sup>a</sup>	-2.201 <sup>a</sup>	-2.023 <sup>a</sup>
	Sig.	0.012	0.012	0.11	0.018	0.028	0.028	0.043
20Hz	Z	-0.816 <sup>a</sup>	-2.521 <sup>a</sup>	-2.807 <sup>a</sup>	-2.392 <sup>a</sup>	-1.992 <sup>a</sup>	-2.366 <sup>a</sup>	-1.787 <sup>a</sup>
	Sig.	0.414	0.012	0.005	0.017	0.046	0.018	0.074

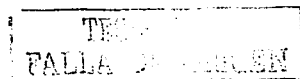
a. Basado en rangos positivos  
b. Prueba de rangos de Wilcoxon

### Resultados del Análisis de las Imágenes de SPECT SPM99

Se analizaron las imágenes de SPECT, de 14 sujetos, para quienes se completaron las adquisiciones pre tratamiento activo y post tratamiento. Las imágenes postratamiento se obtuvieron 24 horas después de la última sesión de estimulación activa.

Se realizaron las siguientes procesos de análisis a través del sistema SPM:

- 1) **COMPROBACIÓN DE IGUALDAD BASAL INTRA E INTER-GRUPO (20HZ Y 5 HZ).**



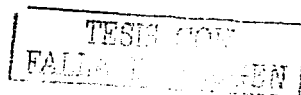
- a. **Comparación 20Hz vs 5Hz** (Prueba t para dos grupos: proporcional scaling (50); threshold masking (proporcional); analisis thrs (0.8); global calculation (mean voxel value). El resultado inicial de la comparación indica una zona de mayor activación en cerebelo derecho a expensas del grupo de 20 Hz.
- b. **Comparación de 20 Hz "split half sample"** (two sample t-test: mismos parámetros que a). Durante la primera comparación se encontró la misma zona cerebelar derecha de activación, mismo que provenia de las imágenes de SPECT de los sujetos (01-1, 02-1, 03-1, 04-1). Durante las siguientes comparaciones se retiró un SPECT por sustitución y al retirar el 01-1 disminuyó de forma importante la activación del cerebelo derecho. Durante el proceso de alineación se utilizó el spect 01-1 para determinar parámetros, al tratarse de un outlier habra que realinear (normalisation) utilizando una mean.img de todas las imágenes o buscar otro estudio para determinar pámetros.
- c. **Comparación 20hz vs 5Hz posterior a normalizar utilizando una imagen promedio:** persiste una zona puntual de activación en occipital derecho que disminuye al excluir del análisis la imagen 11-1, misma que a la inspección visual no se asume adecuada. Se asumen como iguales los grupos 5 y 20 hz posterior a la comparación.
- d. **Comparación de 20 hz "split half sample"** (two sample t-test: mismos parámetros que a). Se asumen iguales posterior a utilizar aquellos normalizados con una imagen promedio aun cuando persisten algunas zonas de diferencia, frontales y cerebelares bilaterales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

e. **Comparación de 5 Hz "split half sample"** (*two sample t-test*: mismos parámetros que en el inciso a). El análisis se realiza incluyendo al 14-1 debido a que el 11-1 es *outlayer*, la F ratifica la igualdad del grupo.

## 2) COMPARACIÓN ENTRE EL ESTADO BASAL Y EL ACTIVADO PARA CADA GRUPO.

En la tabla 13 se muestran los clusters de voxeles (con un umbral mayor a 10 voxeles en cada cluster) que mostraron significancia en las pruebas t que comparan las imágenes basales contra las imágenes postratamiento para cada grupo. En la tabla se señalan solo los valores de p corregida y de p no corregida para cada cluster que mostraron significancia estadística. Se consideraron aquellos clusters para incremento y decremento al final del tratamiento y se señala la región a la que corresponde el punto de máxima significancia de acuerdo a las coordenadas del sistema Talairach-Tournoux. Adicionalmente se señala el área de Brodmann (AB) a la que pertenece.



**Tabla 13. Resultados del análisis paramétrico de las imágenes (SPM99)  
Clusters de voxeles de regiones que muestran diferencias significativas**

	Región	Hemisferio	Tamaño del cluster	Z	P corregida	P no corregida	Coordenadas x,y,z	
<b>5 Hz</b>	Lóbulo Paracentral	Izq	117	3.25	0.532	0.005	-18, -36, 54	
	Cíngulo Anterior	Izq	33	104	4.60	0.677	-6, 12, 26	
<b>Incremento</b>	N. lentiforme.	Der	241	4.49	0.029	<0.001	26, 12, -2	
	Putamen	Der	181	4.37	0.121	0.001	26, -40, -40	
	Amígdala	Der	36	110	4.27	0.609	28, -40, -8	
	Cerebelosa	Der	18	502	4.21	<0.001	-2, -86, -6	
	Giro parahipocámpico	Izq	18	226	4.14	0.039	<0.001	-32, -88, -2
	Giro lingual	Izq	30	200	4.05	0.076	0.001	-4, -62, 6
	Giro medio occipital	Der	272	3.89	0.014	<0.001	-20, -12, -2	
	Cuneus, N. lentiforme,	Izq	36	238	3.82	0.031	<0.001	-30, -32, -20
	Globo Pallidus lateral	Izq	40	131	3.67	0.395	0.003	-54, -48, 26
	Giro parahipocámpico,	Der	19	114	3.51	0.564	0.006	14, -78, 32
	G. supramarginal.	Izq	13	146	3.40	0.280	0.002	-38, -14, -2
	Cuneus	Izq	105	3.27	0.665	0.007	-40, -68, -38	
	Ínsula	Izq	22	209	3.26	0.061	<0.001	56, -28, 4
	Lóbulo semilunar inferior	Der	148	3.18	0.267	0.002	-20, -64, 8	
	Giro temporal medio	Izq	11	199	4.08	0.897	0.048	-26, -42, -8
	Giro medio frontal	Izq						

**20 Hz**

**Incremento**

AB= Área de Brodmann

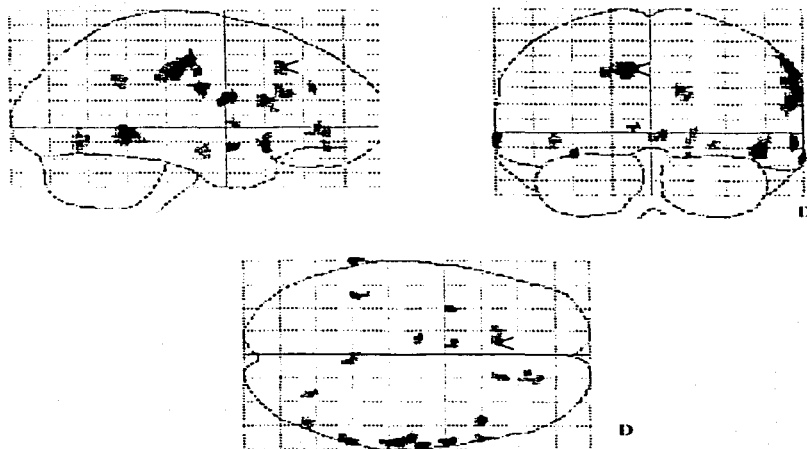
Nivel de significancia para cluster: 0.001

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**a) Comparación de 5 Hz (t-pareada), n=4**

En esta imagen (figura 5) se comparan mediante prueba t pareada las imágenes de SPECT basal vs Activado. La región señalada en esta imagen corresponde la región prefrontal dorso medial izquierda. Las ubicaciones en coordenadas del sistema Talairach-Tourneux, así como los valores de p corregida y no corregida y el número de voxeles que conforma cada *cluster* se muestran en la tabla 13.

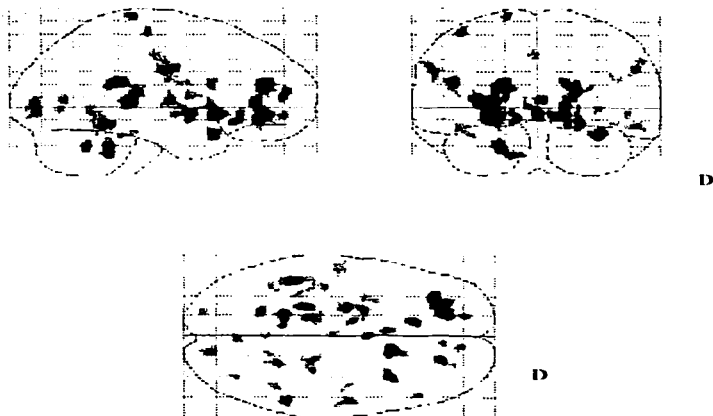
**Figura 6. Comparación imágenes pretratamiento-postratamiento EMTr, grupo 5Hz.**



**b) Comparación de 20Hz (t-pareada), n=7**

En esta imagen se comparan mediante prueba t pareada las imágenes de SPECT basal vs activado voxel a voxel. Se representan los voxeles significativos agrupados en *clusters*. Se señala una región que agrupa una mayor diferencia hacia la cola derecha de la prueba t. De esta forma se interpreta como regiones con incremento significativo en el flujo cerebral. Se trata de un *cluster* constituido por 199 voxeles significativos. La región señalada corresponde al área 11 de Brodmann, correspondiente al giro frontal medio izquierdo.

Figura 7. Comparación de imágenes postratamiento vs. Pretratamiento en el grupo de pacientes que recibió EMTr a 20 Hz.



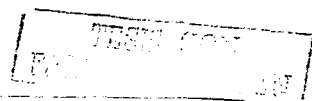
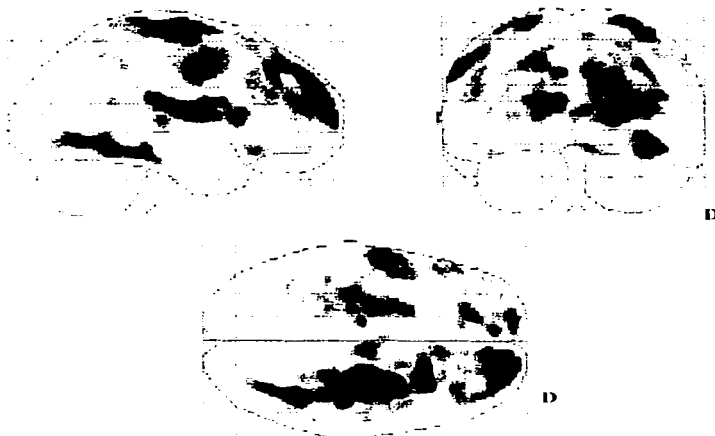


### 3) Comparación por Ham-5 entre respondedores y no respondedores

- a. Respondedores vs no respondedores por grupo 20Hz y 5Hz (two sample t-test, mismo parámetros que 1-a).

En la imagen (figura 8) se muestran los voxels significativos al realizar una prueba de t pareada, a una sola cola. Se representan las regiones con mayor perfusión en la adquisición basal en aquellos pacientes que más tarde respondieron al tratamiento. Se incluyeron un total de 11 pacientes, de ambos grupos de tratamiento.

**Figura 8. Comparación de imágenes basales de los pacientes respondedores vs. Los pacientes no respondedores al tratamiento con EMTr.**

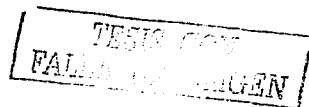


## CONCLUSIONES

El presente estudio representa un primer abordaje de la técnica de EMTr aplicada como tratamiento para pacientes con depresión mayor.

Pudo comprobarse el efecto antidepresivo en la muestra de pacientes tratados. La respuesta terapéutica después de la estimulación fue evidente en ambos grupos, aunque la magnitud de esta fue más bien modesta. No se observaron diferencias importantes en cuanto al efecto antidepresivo con ambas frecuencias (5 y 20Hz) Y ambos grupos mostraron un efecto antidepresivo tanto en los valores en la escala de Hamilton para depresión, como los valores autoreportados a través del Inventario de Beck. Sin embargo, el diseño de este estudio, en el cual todos los pacientes fueron sometidos al procedimiento control (EMTr simulada) ofrece limitaciones en la comparación del efecto placebo a largo plazo.

El presente estudio dio seguimiento durante al menos 7 semanas posteriores al inicio del tratamiento, lo cual aporta información importante frente a otros estudios clínicos realizados con EMTr en depresión. En otros estudios reportados al momento del diseño del presente estudio, se habían mostrado evidencias de respuesta antidepresiva hasta después de dos semanas de tratamiento activo (George, 1997). En el presente estudio no fue posible replicar los resultados reportados por el grupo de Pascual-Leone (Pascual-Leone, 1996) en el que se reportó una disminución de >50% en las puntuaciones en la escala de Hamilton en 17 pacientes con depresión psicótica. Sin



embargo, pudimos encontrar diferencias significativas contra las mediciones basales desde la primera semana de tratamiento activo.

La muestra pequeña de pacientes utilizada en este estudio permitió solamente la apreciación de efectos grandes. La aplicación del tratamiento por una persona que sabía a que rama del tratamiento pertenecía cada paciente representa un sesgo potencial en la interacción con los pacientes, este es un problema difícilmente controlable en los estudios clínicos de EMTr. En nuestra unidad de estimulación hemos tratado de controlarlo adiestrando diferentes médicos en la aplicación del tratamiento, y procurando minimizar la interacción diaria con los pacientes, evitando conversar durante las sesiones de estimulación. Esta condición ha sido explicada a cada paciente antes del inicio del tratamiento.

La aplicación de la estimulación simulada también ha sido elegida ( posición oblicua, a 90°) como una de las que menor inducción eléctrica en el tejido cerebral han logrado reportar (Loo, 2000).

El estudio apoya las observaciones de que la EMTr aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda tiene efectos antidepresivos, y confirma los hallazgos de varios reportes publicados hasta el momento en el que el presente estudio fue diseñado (Berman, 2000; Klein, 1999). Es importante considerar que hemos aplicado la EMTr a una intensidad del 80% del umbral motor, en vista de que representaba una primera experiencia en nuestro centro de investigación, y se decidió este parámetro de intensidad en consideración de todas las medidas de seguridad para evitar eventos adversos que pudieran representar riesgo para nuestros pacientes. La aplicación de

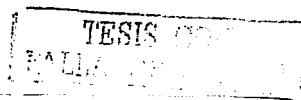
TESTS CON  
EVALUACIÓN DE ORIGEN

EMTr a intensidades mayores podría favorecer a la obtención de resultados más robustos (Kozel, 2000; Padberg, 2001) por lo que actualmente nos encontramos probando el procedimiento a intensidades mayores.

Las frecuencias utilizadas se eligieron dentro del rango de frecuencias altas manteniendo la idea de su potencial aplicación en síntomas y condiciones clínicas diferentes. Otro aspecto tomado en consideración fue la posibilidad de utilizar frecuencias que ofrecieran menor riesgo convulsivo ( p. Ej. 5Hz), de acuerdo al los lineamientos de seguridad para la aplicación de EMTr (Wassermann, 1998).

Se pudo comprobar la seguridad del procedimiento en vista de la ausencia de complicaciones serias durante el curso del estudio, lo cual apoya la aplicabilidad de las medidas de seguridad publicadas (Wassermann, 1998).

Los mecanismos mediadores de la respuesta antidepresiva a la EMTr en la corteza prefrontal, son todavía poco claros. Algunos estudios de neuroimagen han señalado la relación estrecha entre algunas estructuras frontales relacionadas con síntomas depresivos como la corteza dorsolateral, cíngulo anterior, corteza prefrontal ventromedial, estructuras temporales (Drevets, 2000; George, 1998). En el presente estudio fue posible identificar cambios en regiones frontales, que se relacionan con la respuesta antidepresiva. En el grupo que recibió tratamiento con 5Hz en la CPFDL izquierda se encontraron diferentes regiones con incremento significativo en la perfusión sanguínea en las imágenes postratamiento. Entre las regiones relevantes se encuentran en el hemisferio ipsilateral la corteza del cíngulo en sus porciones anterior (AB 33) y posterior, el giro paracentral (AB 3) y la ínsula (AB13).

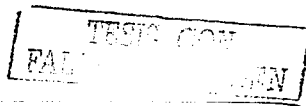


Recientemente se han descrito cambios en la actividad de la corteza del cíngulo anterior (BA 25) en pacientes con depresión mayor y en estados de tristeza normal los cuales indican que decrementos metabólicos en su porción ventral se asocian con mayor ansiedad mientras que los incrementos en su porción dorsal se encuentran asociados con mejoría de síntomas de retardo psicomotor (Drevets et al 1997; George et al 1995; Mayberg et al 1999; Wu et al 1999).

La porción posterior del la corteza del cíngulo ha sido incremento metabólico posterior a la recuperación inducida tratamientos farmacológicos en estados depresivos agudos (Mayberg et al 1999).

La activación bilateral se observó en ganglios basales (n. lentiforme y putamen) así como en el giro parahipocámpico, con mayor incremento en perfusión para el hemisferio izquierdo.

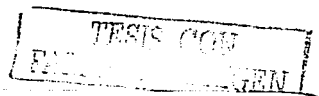
Para el grupo de pacientes que recibieron EMTr a 20Hz solo se encontró una región con incremento significativo en la corteza del giro medio frontal izquierdo (AB11). Se ha descrito en estudios de imágenes funcionales con PET asociaciones de incremento en el metabolismo de glucosa de la CPFDL con mejoría en síntomas cognitivos, indicando que los pensamientos depresivos como culpa o pensamientos suicidas mejoran en medida que se incrementa la actividad de esta región cortical (Badddeley 1996; Goldmáin-Rakic 1995). Otros autores han señalado que dado que la memoria de trabajo es la función más estrechamente asociada con la CPFDL, cuando esta función se encuentra disminuida se propicia que la rumiación depresiva concerniente a fracasos del pasado o pensamientos de muerte tomen mayor espacio en la conciencia. Del



mismo modo se ha señalado como estos síntomas pueden ser más fácilmente suprimidos cuando la función de la CPFDL se restablece (Brody, 2001)

Los hallazgos relacionados con las diferentes frecuencias utilizadas permiten inferir que los efectos locales de la EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda tienen efectos locales diferentes y en estructuras distantes al sitio de estimulación. Nuestros resultados sugieren un efecto más focal con la estimulación a 20 Hz. En la evaluación de las imágenes relacionadas con la respuesta o no respuesta al tratamiento ha sido evidente la participación de estructuras frontales contralaterales al sitio de estimulación especialmente en el grupo de 5 Hz, lo cual apoya la teoría de que la EMTr aplicada al 80% del UM produce efectos que pueden relacionarse con estructuras frontales derechas. Estos hallazgos son concordantes con los reportes de SPECT realizados durante la fase sintomática en pacientes deprimidos en los cuales se ha reportado la participación de la corteza orbitofrontal en aquellos que han mostrado respuesta al tratamiento con EMTr (Teneback, 1999).

En la comparación de las imágenes basales de los pacientes que cumplieron el criterio de respuesta al final del tratamiento activo con EMTr con aquellos que no cumplieron ese criterio, no se encontraron clusters de voxels que alcanzaran un nivel de significancia estadística. Sin embargo, a nivel de voxels se muestra una mayor perfusión en el hemisferio derecho, particularmente sobre regiones frontales (polo frontal, giro paracentral) de aquellos pacientes que responderían más tarde al tratamiento con EMTr. Estas imágenes apoyarían las observaciones de que la aplicación de EMTr con frecuencias *altas* pueden incrementar la actividad en el

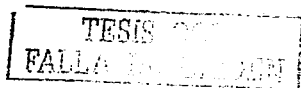


hemisferio izquierdo, produciendo así cambios en la condición clínica. No así en los pacientes que no presentan esta condición basal de hipoperfusión relativa de las regiones corticales frontales del hemisferio izquierdo.

TEJIS CON  
FAL... EN

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Barden N, Reul J, Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends in Neurosciences*. 1996; 8:373-82.
- Barker AT, Jalinous and Freeston non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- Bartholow R. Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci*, 1874, 67, 305-313.
- Baxter LR, Phelps, ME, Mazziotta, JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders: Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985, 42:441-447.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression: The relationship with clinical dimensions. *Psychol. Med.* 1993; 23: 579 -590.
- Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol. Med.* 1995; 25: 247-251.
- Berman KF, Doran D, Pickar D. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *Br J Psychiatry*. 1993; 162: 183.
- Bickford RG and Fremming BD. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. 6<sup>th</sup> Int Conf med Electr Biol Eng. Tokyo. Abstract 7-6. 1965.





Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maerteaer V, Hubain P, Mendlewicz J, Lotstra F. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 381-388.

Bohning DE, Shastri A, McConell KA. A Combined TMS-fMRI study of intensity dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry*. 1999; 45 (4):385-394.

Bonne O, Krauz Y, Shapira B, Bocher M, Karger H, Gorfine M, Chisin R and Lerer B. Increased cerebral blood flow in depressed patients responding to electroconvulsive therapy. *J. Nucl Med*. 1996; 37: 1075-1080.

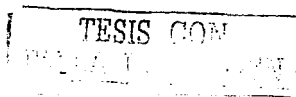
Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215-22.

Buchsbaum MS, Wu J, Siegal BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 15-22.

Carrrol B, Feinberg M, Greden J, Tarika J, Albala A, Haskett R, James N, Kronfol Z, Lohor N, Steiner M, de Vigne J, And Young E. A Specific Test for the Diagnosis of Melancholia. *Archives of General Psychiatry*. 1981; 38: 15-22.

Conca A, Koppi S, Konig P, Swoboda W, Krecke N. Transcranial magnetic stimulation: a novel Antidepressive strategy? *Neuropsychobiology*: 1996; 34: 204-207.

D'Arsonval A. dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R soc Biol (Paris)*. 3, 450-457. 1896.



Davidson RJ, Fox NA. Asymmetrical brain activity discriminates between positive and negative affective stimuli in human infants. *Science* 1982; 218: 1235-1237.

Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annu. Rev. Psychol.* 2002. 53: 545-74

Davidson RJ, Ekman P, Saron CD, Senulis JA, Frieson WV. Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: Emotional expression and brain physiology. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1990; 58:330-334.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain* 1995; 118: 279-306.

Devinsky O. And Duchowny, MS. Seizures after convulsive therapy: a retrospective case survey. *Neurology*, 1983, 33: 921-925.

DiRocco RJ, Kageyama GH, Wong-Riley and MT. The relationship between CNS metabolism and cytoarchitecture: a review of 14C-deoxyglucose studies with correlation to cytochrome oxidase histochemistry. *Comput. Med. Imaging Graph.* 1999;13: 81-92.

Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS. Neuropsychological dysfunction in depression: The relationship to regional cerebral blood flow. *Psychol. Med.* 1994; 24: 849-857.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.

Drevets WC, Gagne M, Krishnan R. Neuroimaging of mood disorders. Cap 30 Neurobiology of Mental Illness. Oxford University Press, 1999.



Drevets WC, Raichle ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cognition and Emotion*. 1997; 12 (3): 353-386.

Dunlap K. Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science*. 1897; 33: 68-71.

Ebert D, Feistel H, Barocka A. Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorders: A study with Tc-99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1991; 40: 247-251.

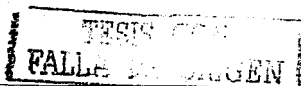
Ebert D, Ebmeier KP. The role of cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 1044-50.

Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: A study using positron emission tomography. *Psychol. Med.* 1997; 27: 931-942.

Fauth C, Mayer BU, Prosiegel M, Zihl J And Conrad B. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke (letter) *Lancet*, 1992, 339: 87-89.

Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S. The use of rapid rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998; 10: 20-25.

Garávan H, Ross RH, Stein EA. Right hemisphere dominance of inhibitory control: and event related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 8301-6.



George MS, Wasserman EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M and Post RM. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J. Of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 1996; 172-180.

George MS, Ketter TA, Post RM. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*. 1994; 2:59-72.

George MS, Ketter TA, Post RM. What functional imaging studies have revealed about the brain basis of mood and emotion. In: Panksepp J, ed. *Advances in Biological Psychiatry*. Greenwich, Conn: JAI Press; 1996: 63-113.

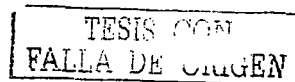
George MS, Wassermann EM, Williams WE, Kimbrell TA, Little JT, Hallett M, Post RM. Mood improvements following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 1752-1756.

George MS, Wassermann EM. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT. *Convulsive Ther*. 1994; 10: 251-253.

George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ, Marangell L B, Callahan AM, Post RM. Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 1997; 9: 55- 63.

George MS. Why would you ever want to? toward understanding the antidepressant effect of rTMS. *Hum.Psychopharmacol*. 1998; 13: 307-313.

George MS, Speer AM, Molloy M, Nahas Z, Teneback CC, Risch SC, Arana GW, Ballenger JC, Post RM. Low-frequency daily left prefrontal rTMS improves mood in



bipolar depression: a placebo-controlled case report. *Hum Psychopharmacol*. 1998; 13: 271-275.

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995; 6: 1853-1856.

George Ms, Stallings LE, Speer AM. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely. *Human Psychopharmacol Clin Exp*. 1999; 14: 161-170.

George MS, Belmaker RH. Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry. *American Psychiatric Press*. 2000, cap 1.

Goodwin, G. M. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J. Psychopharmacol*. 1997; 11:115-122.

Greden J, Gardner R, King D, Grunhaus I, Carrol B, Kronfol Z. Dexamethasone suppression tests in antidepressant treatment of melancholia. *Archives of General Psychiatry* 1983; 40: 493-500. Grisar N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in Depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994; 4: 287-288.

Grunhaus L, Dannon P, Schrieber S. Effects of transcranial magnetic stimulation on severe depression: similarities with ECT [abstract]. *Biol Psychiatry*. 1998; 43: 76.

Henriques JB, Glowacki JM, Davison RJ. Decreased responsiveness to reward in depression. *Cogn Emot* 2000; 103: 711-24.

Heuser I, Schweiger U, Gotthardt U, Schmitder J, Lammers C-H, Dettling M, Yassouridis A, Holsboer F. Pituitary- adrenal- system regulation and psychopathology



during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 93-9.

Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol*. 1993; 8: 361-65.

Hömberg V, And Netz J. Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. (letter) *Lancet*, 1989; 2, 1223. Kandler, R. Safety of transcranial magnetic stimulation, *Lancet*, 1990; 335: 469-470.

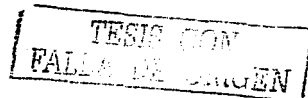
Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Rounen J, Karu J, Aronen HJ, Näätänen R, Katila T. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; 8: 3537-3540.

Kawasaki H, Adolphs R, Kaufman O, Damasio H, Damasio AR. Single neuron responses to emotional visual stimuli recorded in ventral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001, 4: 15-16.

Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmor S, Ben-shachar D, Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 315-320.

Krimbell T.A., Little T, Dunn RT, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1603-1613.

Kolin A, Brill NQ, Broberg PJ. Stimulation of irritable tissues by means of alternating magnetic field. *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1959; 102: 251-253.



Kolbinger HM, Hoflich G, Hufnagel A, Moller H-J, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol* .1995; 10: 305-310.

Konishi S, Nekajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event related functional MRI. *Brain* 2000, 122 : 981-91.

LeDoux JE. Emotion. En el libro : Mills J, Mountcastle VB, Plum F y Geiger SR eds. *Handbook of Physiology- The nervous system V*. Baltimore 1987 : Williams & Wilkins. 373-417 p.p.

Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Gandevia S. rTMS: A sham-controlled trial in medication-resistant depression [abstract]. *Biol Psychiatry*. 1998; 43: 95.

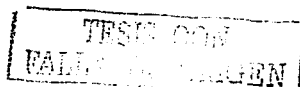
Magistretti PJ, Pellerin L, Martin JL. Brain energy metabolism: an integrated cellular perspective. En: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*.1995 New York: Raven Press, pp. 921-932.

Magnuson CE, Stevens HC. Visual sensations induced by the changes in strength of a magnetic field. *Am J Physiol* 1911; 29 : 124-136.

Martinot JL, Hardy P, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: A confirmation. *Am J Psychiatry* 1990;147:1313-1317.

Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HM. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med*. 1994; 35: 929-934.

Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, 9: 471-81.



Mazziota JC, Phelps ME, Plummer D, Kuhl DE. Quantitation in positron emission computed tomography. 5. Physical-anatomical effects. 1981, *J Comput. Assist. Tomograph*, 5: 734-743.

Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 167-202.

Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Arana GW, Risch SC, George MS. Preliminary results concerning the roles of frequency and intensity in the antidepressant effect of daily left prefrontal rTMS [abstract]. *Biol Psychiatry*. 1998; 43: 94.

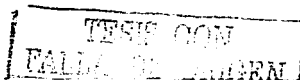
Nobler MS, Sackeim HA, Moeller JR, Prudic J, Petkova E, Waternaux C. Quantifying the speed of symptomatic improvement with electroconvulsive therapy: comparison of alternative statistical methods. *Convulsive Ther.* 1997; 13: 208-221.

O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 95-102.

Padberg F, Haag C, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Stubner S, Hampel H, Moller HJ. Rapid and slow transcranial magnetic stimulation are equally effective in medication-resistant depression: a placebo-controlled study [abstract]. *CINP Abstracts*. 1998; 21: 103.

Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Moller HJ. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27(4): 638-45.

Pascual Leone, A. House, CM, Reeves, K., Shotland, LI., Grafman, J., Sato, S., Valls-Solé, J. Brasil-Neto J.P., Wasserman, E.M., Cohen, L.G and Hallet M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography*





and *Clinical Neurophysiology*, 1993, 89:120-130

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996; 348: 233-237.

Pascual-Leone A, Catalá MD. Lateralized effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996; 46: 499-502.

Passero S, Nardini M, Bulistini N. Regional cerebral blood flow changes following chronic administration of antidepressant drugs. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1995;19: 627- 636.

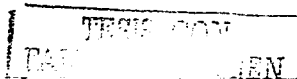
Petersen SE, FOX PT, Posner MI, Mintun MA, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J. of Cogn Neurosc.* 1989; 1: 153-170.

Price JL, Carmichael ST, Drevets WC. Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex: a substrate for emotional behavior? *Prog Brain Research*. 1996; 107: 523-536.

Pridmore S. Rapid Transcranial Magnetic Stimulation and normalization of the dexametason suppression test. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999 Feb; 53 (1): 33-37.

Pridmore S. Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. In press.

Polson MJR, Barker AT ND, Freestone IL. Stimulation of nerve trunks with time varying magnetic fields, *Med Biol Eng Comput* 1982; 20, 243-244.



Raichle M E. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. En: Brookhart, J.M. and Mountcastle, V.B. , eds. Handbook of physiology – The nervous system V. Baltimore: American Phisyology Society, cap 16, pp. 643-674.

Rogers MA, Bradshaw JL, Pantelis C. Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Research Bulletin*, 1998; 47, 4: 297-310.

Rubin E, Sackeim HA, Nobler MS, Moeller JR. Brain imaging studies of antidepressant treatments. *Psychiatr Ann*. 1994 ;24 (12): 653-658.

Rush A, Gilles D, Schlessler MM, Orsulak P, Weissenburger J, Fulton C, Fairchild C, Roffwrg H. Dexametasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 915-28.

Rush A, Weissenburger J. Melancholic symptom features and DSM-IV. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151: 489-98.

Rudiak D, Marg D. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 358-371.

Shulman GL, Corvetta M, Buckner RL, Fiez JA, Miezen FM, Raichle ME and Petersen SE. Common blood flow across visual tasks: II Decreases in cerebral cortex. *J of Cognitive Neurosc.* 1997; 9 (5): 647-662.

Segman RH, Shapira B, Gorfine M and Lerer B. Onset and time course of antidepressant action: psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology* 1995 ;119: 440-448.

TESIS CON  
PAULA DE BERGEN

Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Sallings LE, Spicer KM, et al. Two weeks of daily left prefrontal IrTMS changes prefrontal cortex and paralimbic activity in depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1999; 11: 426-435.

Thase M, Dube S, Bowler K, Howland R, Myers J, Friedman E. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in undedicated, hospitalized depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 886-91.

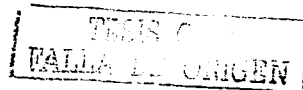
Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 2000, 61: 201-16.

Thomson SP. A physiological effect of alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond*. 1910; B82: 396-399.

Ueno S, Tashiro T, and Harada K. Localized stimulation of neural tissue in the brain means of paired configuration of time varying magnetic fields. *J Appl Phys* 1988. 64, 5862-5864.

Wasserman EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, Hallet M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1996, 101:412-417.

Wasserman EM, Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from international Workshop on the Safety of Repetitive Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophys* 1998;108: 1-16.



**ANEXO 1**
**Carta de consentimiento informado**  
**Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente"**
**Título del proyecto:**
**Estimulación Magnética Transcraneal como tratamiento en Depresión Mayor**
**Introducción**

Lo invitamos a tomar parte en un estudio de investigación en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente".

- a) Tomar parte de este estudio en el INPRF es totalmente voluntario.
- b) Usted puede decidir no tomar parte, o abandonar el estudio en cualquier momento. En cualquiera de los casos no perderá ninguno de los beneficios como paciente de esta institución.
- c) Este estudio podría darnos conocimiento valioso para ayudar a otros pacientes en el futuro.

**Características del estudio**

Este estudio se ha diseñado para probar la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) como un tratamiento para la depresión mayor.

En la EMTr, un campo magnético genera un pequeño impulso eléctrico a través del cráneo hasta su cerebro.

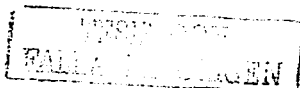
Lo invitamos a participar en este estudio para ayudarnos a determinar si la EMTr podría ser un tratamiento efectivo para la depresión en su caso en particular. Esta información nos ayudará a determinar si la EMTr podría ser un nuevo tratamiento para algunas personas que sufren de depresión y quienes no responden bien a tratamientos habituales o que desean alternativas al tratamiento farmacológico.

La EMTr ha ayudado a personas con depresión, sin embargo no sabemos cuál será la respuesta en su caso particular. Existe la posibilidad de que usted se sienta mejor o peor dependiendo de las condiciones de estimulación.

**Procedimiento y duración**

Antes de entrar en este protocolo de investigación se le realizará una evaluación médica y psiquiátrica. Las pruebas pueden incluir evaluaciones de laboratorio, pruebas de detección de fármacos en orina, así como estudios de imagen cerebral y electroencefalografía.

En vista de que el estudio se ha diseñado con el objetivo de evaluar las condiciones de estimulación que pueden resultar más eficaces en el



tratamiento de la depresión, usted podría recibir estimulación a 20 Hz o placebo.

Cada fase del tratamiento consiste en tratamientos diarios (de Lunes a Viernes) durante dos a tres semanas. Si usted decide abandonar el estudio, le ofreceremos antes cambiar de condiciones de estimulación (de alta frecuencia a baja o viceversa).

Estimularemos su cerebro con series de pulsos magnéticos. Estos pulsos viajan a través del cráneo y producen pequeñas corrientes eléctricas en la corteza cerebral. Si las corrientes eléctricas son inducidas en la región del cerebro que controla movimientos musculares, esta producirá contracciones involuntarias. Si otras partes del cerebro son estimuladas, se producirán cambios o interrupciones breves en los procesos de pensamiento. Frecuentemente no se presentan efectos colaterales detectables.

Los cambios en estado de ánimo y procesos de pensamiento serán medidos mediante cuestionarios o mediante su desempeño en algunas tareas, los cuales pueden incluir el mirar a una pantalla de video y/o responder oprimiendo una tecla, escribiendo o hablando.

Podríamos hacer algunas marcas en la superficie del cuero cabelludo, las cuales se removerán al final de cada sesión.

La estimulación magnética se realiza generando un campo magnético con una bobina envuelta en un cuerpo de plástico. Los pulsos magnéticos generan pequeños impulsos eléctricos que podrían causar que algunos de sus músculos superficiales se contraigan continuamente, lo cual puede producir molestias, especialmente al utilizar frecuencias altas. Usualmente esto no es demasiado molesto.

Cada sesión de tratamiento no debe durar más de 20 minutos de estimulación real, sin embargo las sesiones semanales de toma de muestras, estudios de imagen y laboratorio pueden tomar más tiempo. El estudio será llevado a cabo por un médico con experiencia en esta técnica. El área en donde recibirá el tratamiento cuenta con el equipo indispensable para cualquier emergencia médica que se pudiera suscitarse.

### **Participación en el estudio**

Usted ha sido invitado a participar debido a que padece de un trastorno del estado de ánimo con un grado de depresión significativa. Su participación en el estudio incluye la aplicación de EMT diariamente por un periodo de 3 semanas en el Instituto Nacional de Psiquiatría.

### **Riesgos y molestias**

La estimulación magnética puede ser dañina en personas que portan objetos metálicos en la cabeza como clipajes, placas, tornillos, y otros objetos metálicos en ojos o cerebro (como esquirlas). También las personas con marcapaso, electrodos cardíacos o antecedentes de crisis convulsivas.

