

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS,
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA “RAMON DE
LA FUENTE MUÑIZ”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN
CIENCIAS MEDICAS: PSIQUIATRIA**

*“RESPUESTA DE LA ESTIMULACION MAGNETICA
TRANSCRANEAL REPETITIVA EN EL TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR CON SINTOMAS RESIDUALES”*

Presenta:

ALEJANDRO MOLINA LOPEZ

Tutor:

DR. GERHARD HEINZE MARTIN

Ciudad Universitaria, Julio de 2008.



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.

DEDICATORIA

“Te quiero en mi paraíso;
es decir que en mi país
la gente viva feliz,
aunque no tenga permiso”

Mario Benedetti

*A mi esposa Kari
Mi amor, mi cómplice y todo...
Mi más grande estimulación.*

H. MIEMBROS DEL JURADO DEL EXAMEN DE GRADO

Dr. Carlos Hernán Berlanga Cisneros (Presidente)

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñíz”

Dr. Bruno Estañol Vidal (Secretario)

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador
Zubirán”

Dr. Gerhard Heinze Martin (Vocal)

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñíz”

Dra. Josefina Ricardo Garcell (Suplente)

Instituto de Neurobiología, UNAM; Campus Juriquilla, Querétaro

Dr. Miguel Angel Jorge Guevara Fonseca (Suplente)

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco
Suárez”

COLABORADORES

Dr. Gerhard Heinze Martin

Director General del INPRF

- Asesor y Tutor Clínico y Académico durante la Especialidad y la Maestría

Dra. Blanca Estela Vargas Terrez.

Directora de Enseñanza del INPRF

- Apoyo logístico y administrativo durante la Maestría en Ciencias Médicas

Dr. Jorge Julio González Olvera.

Médico Adscrito al Servicio de Consulta Externa del INPRF.

Experto en Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva

- Capacitación Teórica y Práctica acerca de la EMTr

Dres. Héctor Ortega Soto (†), Dr. Carlos Berlanga Cisneros

- Profesores del Seminario de Investigación y Tesis

Dr. Ulises Avila Ordóñez

Adscrito a la Unidad de Neuropsiquiatría del INPRF,

- Programación, realización e interpretación de los EEG de los sujetos del presente estudio

Dres. Ingrid Vargas, Rafael López, René Ocampo y Daniela Díaz.

Médicos Residentes de Tercer Año de la Especialidad de Psiquiatría del INPRF (Hoy Especialistas)

- Aplicación de los Instrumentos clinimétricos a los sujetos de estudio

Ing. José Cortés Sotres.

Subdirector de Informática y Desarrollo Organizacional del INPRF

- Apoyo en Metodología y Análisis estadístico

A todos ustedes, ¡**GRACIAS!** Sin su apoyo no habría sido posible la realización de éste estudio.

INDICE

I La Estimulación Magnética Transcraneal.....	1
I.1 Generalidades del Electromagnetismo.....	1
I.2 Historia de la Estimulación Magnética Transcraneal.....	6
I.3 Procedimiento de la Estimulación Magnética Transcraneal...7	
I.4 Aplicación Antidepresiva de la EMTr.....	12
II El Trastorno Depresivo Mayor.....	19
II.1 Definición del Trastorno Depresivo Mayor.....	19
II.2 Epidemiología del Trastorno Depresivo Mayor.....	20
II.3 Criterios del DSM-IV para el Trastorno Depresivo Mayor.....	21
II.4 Bases Biológicas del Trastorno Depresivo Mayor.....	23
II.5 Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor.....	28
II.6 Clinimetría del Trastorno Depresivo Mayor.....	38
III El Trastorno Depresivo Mayor con Síntomas Residuales.....	45
III.1 Fases del Tratamiento Antidepresivo.....	45
III.2 Respuesta y Remisión Antidepresiva.....	48
III.3 Definición de los Síntomas Depresivos Residuales.....	49
III.4 Tratamiento de los Síntomas Depresivos Residuales.....	51
IV Justificación.....	54
V Planteamiento del Problema.....	55

VI Hipótesis.....	55
VII Objetivos.....	55
VIII Método.....	57
VIII.1 Primera Fase: Selección de Sujetos.....	57
VIII.2 Segunda Fase: Ensayo Clínico Aleatorizado.....	59
XIX Resultados	
XIX.1 Resultados Primera Fase.....	65
XIX.2 Resultados Segunda Fase.....	71
X Discusión.....	90
X.1 Aspectos Sociodemográficos.....	90
X.2 Características del Ultimo Episodio Depresivo Mayor.....	92
X.3 Respuestas Globales de las Maniobras de Estimulación.....	95
X.4 Resultados Desglosados de las Maniobras de Estimulación.....	102
X.5 Resultados del Espectro Ansioso-Depresivo.....	106
XI. Conclusiones.....	109
XII Bibliografía.....	111

I LA ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL

I.1 GENERALIDADES DEL ELECTROMAGNETISMO

Desde tiempos remotos el hombre se dio cuenta de que el mineral magnetita o imán tenía la propiedad peculiar de atraer el hierro. Tanto Tales de Mileto como Platón y Sócrates escribieron acerca de este hecho.

En el año 1600 el inglés William Gilbert (1544 – 1603), médico de la Reina Isabel I, publicó un famoso tratado, *De magnete*, en el que propuso que la Tierra es un enorme imán. De esta forma pudo explicar que cada imán tiene dos polos, el norte (N) y el sur (S), que se dirigen hacia los respectivos polos terrestres. Descubrió que polos iguales se repelen, mientras que polos distintos se atraen, y que si un imán se calienta pierde sus propiedades magnéticas, las cuales vuelve a recuperar si se le enfría a la temperatura ambiente.

El científico francés Coulomb, el que había medido las fuerzas entre cargas eléctricas, midió con su balanza las fuerzas entre los polos de dos imanes. Descubrió que la magnitud de esta fuerza varía con la distancia entre los polos. Fue la base para que Ampere concibiera el concepto de intensidad.

Michael Faraday (1791- 1867) se empezó a interesar en los fenómenos eléctricos y se planteó la siguiente cuestión: de acuerdo con los descubrimientos de Oersted y Ampere se puede obtener magnetismo de la electricidad. Inició en 1825 una serie de experimentos con el fin de comprobar si se podía obtener electricidad a partir del magnetismo. Fue hasta 1831 que pudo presentar sus primeros trabajos con respuestas positivas (1).

El experimento consistió en enrollar un alambre conductor alrededor de un núcleo cilíndrico de madera, conectando sus extremos a un galvanómetro *G*; ésta es la bobina *B* (figura 1). En seguida enrolló otro alambre conductor encima de la bobina anterior. Los extremos de la segunda bobina *A*, los conectó a una batería. La argumentación de Faraday fue la siguiente: al cerrar

el Contacto *C* de la batería empieza a circular una corriente eléctrica a lo largo de la bobina *B*. De los resultados de Oersted y Ampere, se sabe que esta corriente genera un efecto magnético a su alrededor. Este efecto magnético, entonces por la bobina *A* debería empezar a circular una corriente eléctrica que debería poder detectarse por medio del galvanómetro. Sus experimentos demostraron que la aguja del galvanómetro no se movía, lo cual indicaba que por la bobina *A* no pasaba ninguna corriente eléctrica.

Sin embargo, Faraday se dio cuenta de que en el instante en que conectaba la batería ocurría una pequeña desviación de la aguja del galvanómetro. También se percató de que en el momento en que desconectaba la batería la aguja del galvanómetro se desviaba ligeramente otra vez, ahora en sentido opuesto. Por lo tanto, concluyó que en un intervalo de tiempo muy pequeño, mientras se conecta y se desconecta la batería, si hay corriente en la bobina *B*. Siguiendo esta idea Faraday descubrió que efectivamente se producen corrientes eléctricas sólo cuando el efecto magnético cambia, si éste es constante no hay ninguna producción de electricidad por magnetismo **(1)**.

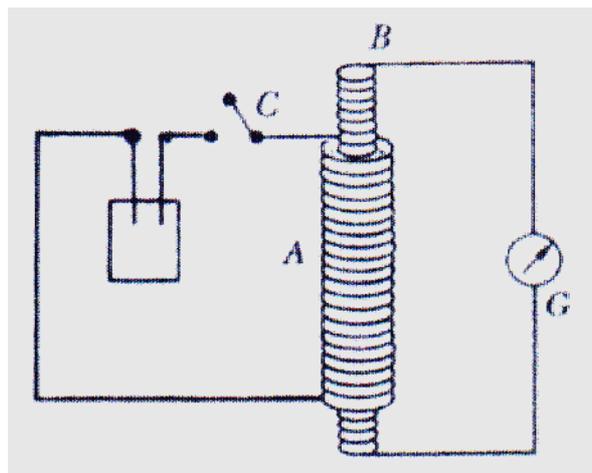


Figura 1. Esquema del experimento de Faraday. Se conectó la bobina (B) a un galvanómetro (G). Se enrolló encima de ésta otra bobina (A), la cual está conectada a un circuito cuando se cierra (C). Los cambios de corriente conducida por la bobina A generan un campo magnético que a su vez inducen una corriente eléctrica en la bobina B, la cual es detectada por el galvanómetro. Cuando no hay cambios de corriente no hay inducción electromagnética. Tomado de Braun, 2001 (Ref. 1)

Faraday definió el concepto de flujo magnético a través de una superficie de la siguiente forma: Supongamos que un circuito formado por un alambre conductor es un círculo. Sea A el área del círculo. Consideremos en primer lugar el caso en que la dirección del efecto magnético sea perpendicular al plano que forma el círculo y sea B la intensidad del efecto. El flujo magnético a través de la superficie es el producto de B con el área efectiva del círculo, o sea, (BA) . El flujo es, por tanto, igual a la magnitud del efecto magnético multiplicada por el área efectiva. Si el efecto magnético que cruza el plano del circuito cambia con el tiempo, entonces, de acuerdo con el descubrimiento de Faraday se genera, o como se ha convenido en llamar, se induce una corriente eléctrica a lo largo del alambre que forma el circuito (Fig. 2).

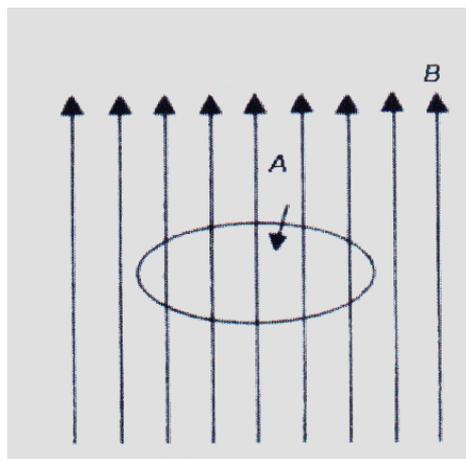


Fig. 2 Esquema que plasma cuando un campo magnético (B) pasa a través de un circuito (A) manteniéndose constante, no se genera corriente eléctrica. Si la dirección de B tiene un cambio a lo largo del tiempo, se generará un campo eléctrico en el circuito Tomado de Braun, 2001, (Ref. 1)

La idea central es que si el flujo neto cambia entonces se induce una corriente eléctrica. Este descubrimiento lleva el nombre de “*Ley de inducción de Faraday*” y es uno de los resultados más importantes de la teoría electromagnética.

En 1884 Hertz descubrió la existencia de las ondas electromagnéticas. Al conjunto de posibles valores de la frecuencia (o de la longitud de la onda) se le denominó “*espectro electromagnético*”.

El espectro de frecuencias.

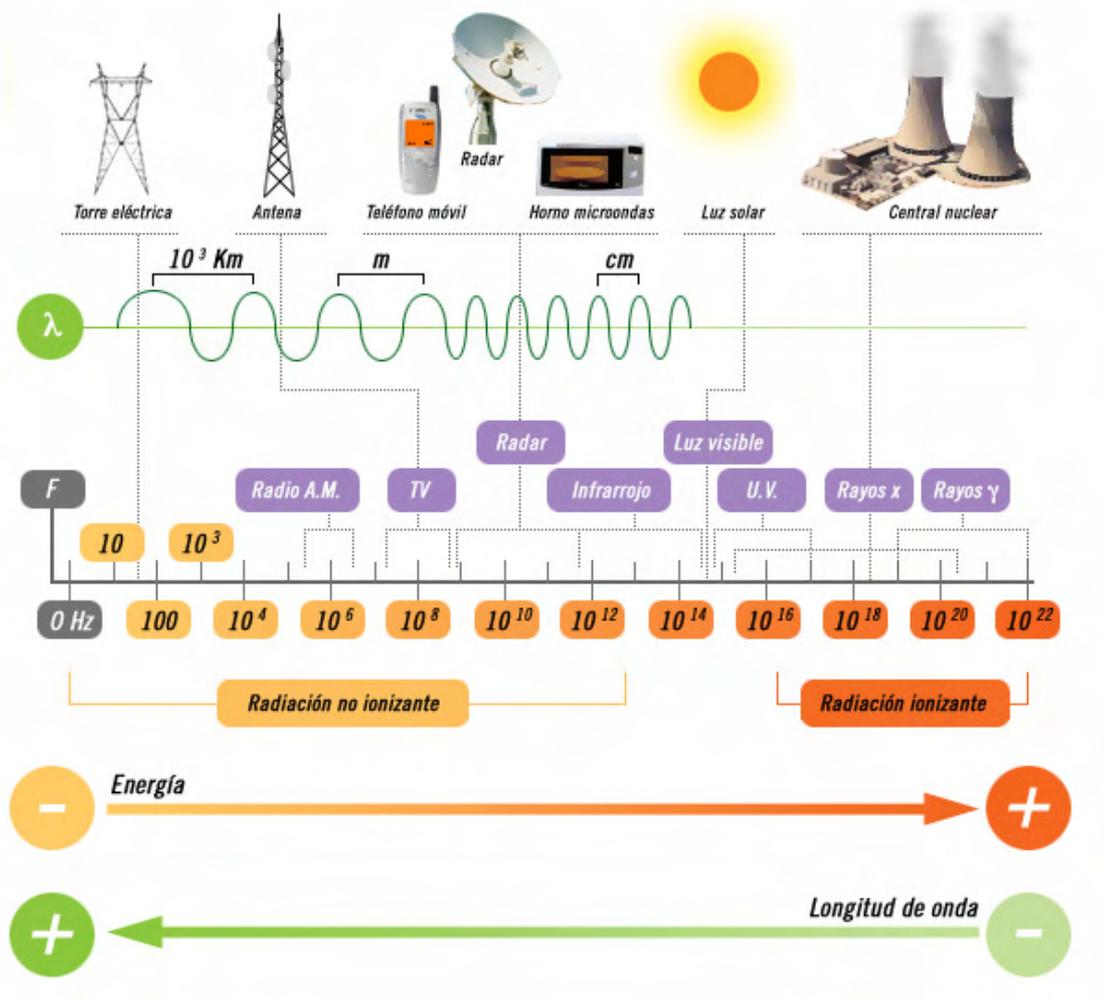


Figura 3. Espectro de frecuencias electromagnéticas. La frecuencia es el número de ciclos por segundo, y es medida en Hertz (Hz). A mayor frecuencia, mayor energía electromagnética y menor longitud de onda. Para cada tipo de ondas, se han diseñado instrumentos que detectan o que emitan un determinado tipo de onda. Tomado de Braun, 2001 (Ref. 1).

Las ondas electromagnéticas tienen la capacidad de ser *emitidas* (cuando un instrumento puede generar un campo eléctrico cambiante que a su vez genera un campo magnético) o *absorbidas* (cuando un receptor tiene la sensibilidad de ser modificado por las ondas). Para comprender el significado

de *emisión* de ondas electromagnéticas es necesario comprender el concepto de *aceleración* de la corriente eléctrica.

Una partícula experimenta una aceleración cuando su velocidad cambia al transcurrir el tiempo. En consecuencia, solamente en una corriente eléctrica que varía al transcurrir el tiempo, las partículas se aceleran. Esto sucede, por ejemplo, con la corriente alterna.

Supóngase que una varilla metálica se conecta a una fuente de corriente alterna. Los electrones que circulan por la varilla llegarán a un extremo y se regresarán; por consiguiente, su velocidad cambia y hace que se aceleren, y en consecuencia emiten ondas electromagnéticas. Esta onda sí emitida tendrá la misma frecuencia de los electrones que oscilan en la varilla. El elemento que produce las ondas se llama antena emisora. En el caso anterior la antena es la varilla.

Además de varillas las antenas pueden tener otras configuraciones. Las características que tengan las ondas emitidas dependerán de la forma geométrica y de la longitud de la antena.

La antena *no emite la misma potencia en todas las direcciones*; a lo largo de la antena no hay emisión. En una **dirección perpendicular a la varilla** se alcanza la potencia máxima; de hecho, alrededor de la dirección perpendicular se forma un cono dentro del cual la emisión es apreciable; en direcciones fuera del cono prácticamente no hay radiación. A este tipo de antenas se les llama direccionales **(1)**.

Es fundamental entender los anteriores principios de electromagnetismo para entender la Estimulación Magnética Transcraneal, en donde la Bobina (Estructura generadora de campo eléctrico, que a su vez genera un campo magnético) y la antena emisora son una misma estructura, como lo veremos a continuación.

I.2 HISTORIA DE LA ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL

En 1896, D'arsonval introdujo su cabeza en una bobina magnética, experimentando fosfenos, vértigo y síncope.

En 1902, Pollacsek y Beer en Viena, patentaron un método para tratar la depresión usando una bobina electromagnética sobre el cráneo, la cual transmitía vibraciones a través del cráneo, por lo que se denominó "Transcraneal". Este modelo fue el prototipo de la estimulación actual aunque por aquellas fechas no podía transmitir suficiente intensidad o frecuencia (2).

En 1959, Klein demostró que los músculos de la rana pueden ser estimulados con energía magnética. La primera estimulación magnética de nervios humanos fue realizada en 1965 por Bickford y Fremming. En 1970, se perfeccionó la estimulación magnética con el objetivo de producir fosfenos, situación que se creía era el marcador de una estimulación correcta. Sin embargo, aún no se contaba con los conocimientos acerca de la forma, posición, intensidad y frecuencia debida.

En 1980, Merton y Morton reportaron haber estimulado exitosamente la corteza motora en forma no invasiva con shocks eléctricos en un paciente no anestesiado. Sin embargo dicha estimulación fue dolorosa. Bajo éste principio, en 1985 Anthony Barker, en la Universidad de Sheffield, Inglaterra, construyó el primer aparato efectivo de Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). Se descubrió que no sólo se podía estimular grupos musculares como lo encontrado en las ranas, sino que se podían estimular neuronas corticales adyacentes a la zona del cráneo y, mejor aún, se podían evocar movimientos en los dedos de las manos y de los pies cuando se colocaba la bobina sobre la corteza motora, sin el dolor o las molestias de la estimulación eléctrica directa. Sin embargo estos primeros procedimientos fueron usados exclusivamente para estudios de imagen cerebral.

A finales de la década de los 90 se perfeccionaron los aparatos para poder aplicar con mayor intensidad y frecuencia la EMT, la cual consistía en

múltiples estímulos rítmicos y repetitivos, por lo que se le llamó EMT repetitiva (EMTr). Las frecuencias menores de 1 Hz se denominaron “de baja frecuencia” y las frecuencias iguales o mayores a 1 Hz se denominaron “de alta frecuencia”.

Los primeros estudios de EMTr en depresión no fueron exitosos, debido a que se aplicaban con frecuencias bajas y en regiones craneales inespecíficas. Sin embargo Hoflich en 1993, sugirió que la EMTr podría ser útil en los síntomas de depresión, e inició los primeros ensayos clínicos abiertos de la EMTr.

En 2002 la EMTr fue aprobada por Health Canada como método antidepresivo. Hasta la fecha la EMTr no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como método antidepresivo autorizado, considerándolo aún un procedimiento experimental (2).

I.3 PROCEDIMIENTO DE LA ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL

A) Método de la Estimulación Magnética Transcraneal

La estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) es un procedimiento novedoso y promisorio para el estudio de los mecanismos cerebrales de la conducta humana. En su forma actual, los equipos de estimulación magnética están compuestos por un sistema de capacitores de alto voltaje que generan pulsos breves de corriente eléctrica hacia una bobina en forma de anillo o de ocho, la cual se coloca sobre la superficie de la cabeza. Los flujos transitorios de corriente generan un campo magnético que a su vez, induce corrientes eléctricas en el tejido cerebral subyacente.

La estimulación Magnética Transcraneal se centra en la idea básica de concentrar corrientes de Eddy en una pequeña área, mediante un par de campos magnéticos pulsantes que actúan en oposición. Los flujos de corriente transitorios generan un campo magnético cambiante de 100 a 200 microsegundos de duración y con una intensidad de 1-2 Teslas. En la estimulación magnética, a diferencia de la estimulación eléctrica, el cráneo no

actúa como resistencia, lo cual permite que la estimulación sea más focal, aunque, por otro lado, el campo magnético disminuye logarítmicamente conforme se aleja del anillo, y limita el efecto directo de despolarización a 2 cm por debajo de la superficie del cerebro (3).

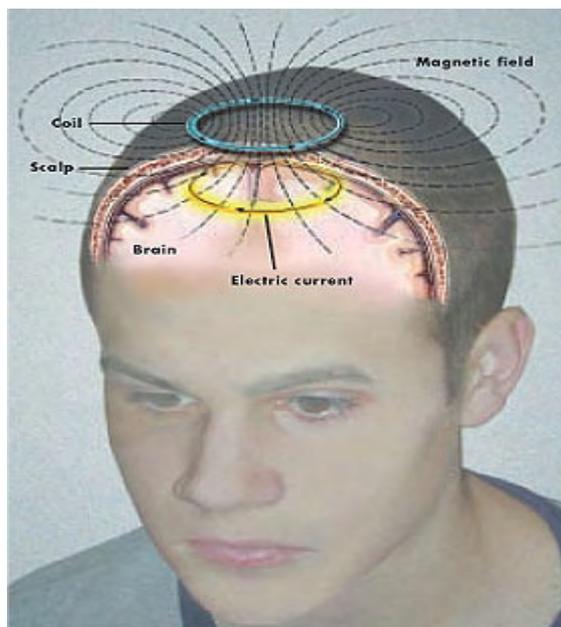


Fig. 4 Mecanismo de la EMTr: Se coloca una bobina en forma de 8 sobre la superficie del cráneo, sobre la cual circula un campo eléctrico el cual genera un campo magnético que estimula localmente el tejido cerebral subyacente.

Existen varios términos que considero prudente mencionar para la mayor comprensión de la metodología empleada por la EMTr. Se conoce como **EMT de pulso simple** aquella estimulación realizada por un estimulador convencional que es emitida cada determinado tiempo, el cual nunca es mayor que la velocidad que se vuelve a cargar eléctricamente el capacitor de la bobina. La **EMT de pulso pareado** involucra un *estímulo condicionado* y un *estímulo prueba*, ambos realizados en la misma zona del cráneo, y son separados por un intervalo interestímulo breve. Finalmentel la **EMT repetitiva (EMTr)** implica la aplicación de *trenes de pulsos repetidos en forma regular* en una misma zona del cráneo. Cada **sesión** de EMTr consta de un número de *trenes* constituidos por un número dado de *pulsos magnéticos repetitivos*. Cada

tren de EMTr tiene una *duración* (en segundos), una *frecuencia* (en Hz o número de ciclos por segundo) y una *pausa entre trenes* (en segundos). Por lo general, a mayor frecuencia e intensidad, menor número de trenes y viceversa.

Inicialmente se diseñaron bobinas circulares para aplicar la EMTr, sin embargo debido a que el campo magnético es perpendicular a la circunferencia de la antena (recordando que en el estimulador la bobina y la antena son la misma estructura) el campo magnético se dispersaba y la estimulación no era localizada. Fue por ello que se diseñó una bobina en forma de 8, ya que puede producir un máximo de corriente (y por lo tanto una mayor confluencia de campo magnético) en la zona de intersección de ambos componentes. Dicha zona de intersección es la que se coloca en la zona craneal a estimular, provocando una estimulación más focal, produciendo una estimulación magnética casi directa a la zona craneal adyacente donde se coloca la bobina.

B) Aspectos Neurofisiológicos de la EMTr

El campo magnético generado puede activar neuronas que están a 1.5 o 2 cm debajo de la zona del cráneo que se está estimulando. La intensidad por lo general es una representación del porcentaje de la potencia máxima del estimulador.

En la mayoría de los estudios de EMT de pulso simple o pareado, la estimulación está dirigida al área de la **corteza motora primaria (M1)**, que tiene como objetivo generar un **potencial evocado motor (PEM)**. Por lo general el PEM se manifiesta por la contracción súbita de un grupo pequeño de músculos contralateral a la M1 estimulada, en general de la mano; la respuesta que se busca es la contracción súbita del músculo *abductor pollicis* quien es responsable de el movimiento lateral del pulgar. En estudios de neurofisiología avanzada se suele estudiar variables como la **latencia del PEM**, y el **tiempo de conducción motor central**; la primera es la diferencia de tiempo entre la estimulación de la M1 y la aparición del PEM y el segundo es la diferencia entre el tiempo de conducción motor periférico y la latencia del PEM **(4)**.

El **Umbral Motor (UM)** es la fuerza mínima de estímulo que produce un PEM en un determinado grupo muscular (usualmente 50-100 μV), en al menos la mitad de 10 intentos. El UM puede ser calculado en reposo o durante la activación muscular isométrica. El UM refleja la excitabilidad y la densidad local de un cúmulo de interneuronas excitatorias y de neuronas corticoespinales a nivel de la M1.

El **Período de Silencio Cortical (PSC)** se conoce como un “silencio” transitorio en la actividad electromiográfica del músculo diana, lo anterior tras un pulso simple de EMT sobre la M1 contralateral al músculo diana. La duración del PSC es directamente proporcional a la intensidad del estímulo. Cuando se presenta un PSC durante una contracción muscular isométrica activa, se suele observar luego del PEM. El fenómeno del PSC se suele explicar debido a hiperpolarización e inhibición recurrente, lo cual explicaría éste fenómeno de “silencio” en el electromiograma.

La relación entre estímulo y respuesta de la EMT fue bien descrita por Ridding y cols. en 1996; dicha relación se refiere al incremento entre pico y pico de las amplitudes de los PEM generados en función de la intensidad de la EMT. Se trata de una curva de trazo sigmoideo, que en un principio representa la corta activación de unas pocas neuronas por la intensidad incipiente. Viene después una elevación súbita representada por el aumento de la activación masiva de neuronas corticospinales que disparan por arriba del UM. Después vuelve a haber un decremento en la actividad a pesar del aumento de la intensidad del estímulo, debido a menor excitabilidad de las neuronas restantes, las cuales suelen estar distantes al foco primario de estimulación, tomando en cuenta también la propagación con decremento que tiene el campo magnético a lo largo de la corteza cerebral **(5)**.

Los efectos de la EMTr dependen de la frecuencia, intensidad y duración de los intervalos entre trenes que se estén aplicando. De acuerdo a los diferentes efectos fisiológicos de la EMTr, se ha hecho una distinción entre EMTr de baja frecuencia (igual o menor de 1 Hz) y EMTr de alta frecuencia (>1 Hz). Se desconocía qué frecuencia de EMTr era la más indicada para provocar

una excitación neuronal franca en humanos, hasta el estudio de Pascual Leone y cols. en 1994 (6), en el que se reportó que la estimulación focal a 5 Hz en el área motora M1 induce excitación muscular en sujetos normales mediante la aparición de PEM en músculos más proximales y, por supuesto, un mayor PEM en el músculo diana. Los números de pulsos necesarios para inducir éste fenómeno disminuyen mientras aumenten la frecuencia o la intensidad del estímulo. Lo anterior puede deberse a la saturación de la capacidad inhibitoria de la corteza implicada. Por el contrario, se ha encontrado que trenes largos de baja frecuencia suelen reducir la excitabilidad de la corteza motora.

C) Seguridad de la EMTr

La estimulación por pulso simple o pareado es una técnica totalmente segura, tanto en sujetos normales como en enfermos neurológicos. Sin embargo, siempre se deben de tomar precauciones en ciertas condiciones clínicas como presencia de algún tipo de metal intracraneal, defectos del cráneo y marcapasos cardíaco.

La EMTr a baja frecuencia suele ser tan inocua como la EMT con pulso simple o pareado. En contraste, la EMTr de alta frecuencia se ha asociado con algunos efectos cerebrales y extracerebrales. Se recomienda que las personas con enfermedad cardíaca grave o incremento en la presión intracraneal no reciban EMTr debido al alto riesgo de desarrollar convulsiones. Se sostiene además que los niños y las mujeres embarazadas no deberían recibir EMTr sin una razón clínica específica (7).

Hasta 1996 sólo se reportaron 6 casos de convulsiones relacionadas con EMTr de alta frecuencia, de las cuales 5 fueron en experimentos voluntarios y 1 durante un ensayo clínico de depresión. Dichas convulsiones se han considerado accidentales y no se han considerado un riesgo definitivo. Curiosamente, la EMTr no se ha asociado a inducción de convulsiones en pacientes con el diagnóstico previo de epilepsia. Se han reportado otros efectos de la EMTr a nivel neuropsicológico, especialmente con

alteraciones leves en el lenguaje. No se han documentado efectos a nivel cognitivo, motor o en las funciones sensoriales. Algunos investigadores sugieren proteger a los sujetos de estudio con tapones de oído, sin embargo no se ha reportado que la EMTr genere complicaciones a nivel auditivo. En algunos sujetos que han recibido EMTr prefrontal con intensidad y frecuencia elevadas, se ha encontrado que pueden presentar llanto espontáneo y bloqueo del habla durante la EMTr. Algunos pacientes pueden quejarse de molestias y dolor en la zona de estimulación, particularmente generadas por la contracción secundaria de grupos musculares adyacentes.

Fuera de las anteriores, la EMTr no representa algún otro tipo de riesgo para la vida y la función del individuo, por lo que se considera una estrategia terapéutica altamente segura y con mínimo riesgo **(8)**.

I.4 APLICACIÓN ANTIDEPRESIVA DE LA EMTr

Desde que se comprobó que la EMTr produce cambios en el ánimo al ser aplicada en diferentes puntos de la cabeza, se consideró como una herramienta potencial en el tratamiento de la depresión.

Teniendo como fundamento las bases fisiopatológicas de la depresión y los efectos de la EMT sobre la excitabilidad cortical y el estado de ánimo, se ha puesto a prueba como estrategia terapéutica en pacientes deprimidos. Los estudios iniciales, donde se aplicaba EMT en el Vértex de pacientes deprimidos, reportaron resultados favorables muy modestos. Basándose en la disminución de la actividad prefrontal izquierda en sujetos deprimidos, se han realizado estudios de aplicación de Estimulación Magnética Transcraneal repetida en la región prefrontal dorsolateral izquierda, en donde se encontraron disminuciones significativas en las escalas de Hamilton para Depresión **(3)**. En un estudio se observó una disminución de un 26% en las escalas de HAM-D para depresión comparándolo con las puntuaciones basales, encontrando que la EMTr en la región frontoparietal izquierda tiene importantes efectos antidepresivos **(9)**. Numerosos estudios controlados y meta-análisis han concluido que la

estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) es la zona más indicada para obtener efectos antidepresivos con la EMTr **(3,9,10, 13, 15)**. Así mismo, se llegó a la conclusión que la EMTr a altas frecuencias (20 Hz) en la CPDL Izquierda, provoca efectos antidepresivos, observándose un efecto similar al estimular a bajas frecuencias (1 Hz) en la CPDL Derecha **(10)**. (V. Tabla 1).

Posteriormente los estudios se enfocaron a aplicar distintos tipos de frecuencias e intensidades y evaluar los respectivos cambios en la depresión. En un estudio se evaluó el efecto antidepresivo de diferentes parámetros de frecuencia de la EMTr y encontraron un mayor número de sujetos que respondieron al recibir EMTr a 5 Hz, respecto de otras frecuencias **(10)**. La importancia de la frecuencia de la estimulación radica no sólo en la magnitud del efecto antidepresivo, sino también en sus efectos sobre la excitabilidad cortical y por consiguiente en la seguridad del procedimiento; está muy claro que las altas frecuencias están relacionadas con la presencia de crisis convulsivas durante la EMTr, en relación con la estimulación a bajas frecuencias **(9,10,13)**. Lo anterior se ha encontrado en forma aislada en voluntarios normales, como ya fue expuesto en el inciso anterior.

Se presentan a continuación dos tablas comparativas de diferentes zonas de estimulación y frecuencia, y el tamaño de efecto encontrado. Los primeros experimentos con EMTr buscaron como sitio de aplicación el vértex y la CPCLD; encontrando mayores tamaños de efecto cuando el sitio de aplicación se realizaba en la CPDLI. También se presentan varios estudios que utilizaron diferentes frecuencias de la EMTr y su respectivo efecto antidepresivo.

AUTOR	GRUPO 1	GRUPO 2	% Cambio HAMD	Efecto (d)	p
Kolbinger et al (1995)	Vértex	Sham	16.0% vs 5.7%	0.34	0.567
Pascual Leone et al (1996)	CPDLD	Sham	2.0% vs 2.0%	0.00	1.000
Lisanby et al (2001)	CPDLD + Sertralina	Sham + Sertralina	20.7% vs 13.3%	0.20	0.554
George et al (1997)	CPDLI	Sham	23.9% vs -15.2%	1.46	0.003
García-Toro et al (2001)	CPDLI	Sham	26.0% vs 12.6	0.76	0.031

Tabla 1: Comparación de respuesta y tamaño de efecto antidepresivo respecto del sitio de aplicación de la bobina de EMTr. (Sham= Estimulación Magnética Simulada o Placebo). Los mayores cambios en HAMD, el tamaño de efecto y mayor significancia se observaron en la aplicación de la EMTr en la Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda (CPDLI)

AUTOR	GRUPO 1	GRUPO 2	% cambio HAMD	Efecto (d)	p
Kolbinger et al (1995)	0.25-0.50 Hz	Sham	16.0% vs 5.7%	0.34	0.567
Klein et al (1999)	1 Hz	Sham	46.9% vs -7.9%	0.69	0.007
George et al (1997)	5 Hz	Sham	23.9% vs -15.2%	1.36	0.031
Eschweiler et al (2000)	10 Hz	Sham	24.2% vs -9.2%	1.77	0.023
Pascual Leone et al (1996)	10 Hz	Sham	48.0 vs 2.0%	1.76	0.002

Tabla 2. Comparación de respuesta y tamaño de efecto antidepresivo respecto de las diferentes frecuencias (en Hertz) utilizadas en la EMTr. Se observa mayor cambio en la HAMD, mayor tamaño de efecto y mayor significancia a mayor frecuencia de EMTr, pero las frecuencias de 10 Hz se consideran con mayor riesgo de inducir convulsiones. George (1997) consideró las frecuencias de 5 Hz como efectivas y seguras.

La intensidad del estímulo (Medida en Amperes/seg) en la EMTr también está relacionada con la eficacia antidepressiva. En un estudio se encontró disminución del 48% en el HAM-D al incrementar la intensidad de la estimulación al 100% del Umbral Motor, en comparación con una disminución del 18% al aplicar el 80% del UM. Bohnind encontró éste efecto en 1999 **(11)**, y Rossini lo encontró en 2005, demostrando que el 100% del UM era más efectivo respecto del UM al 80% del UM y de la estimulación simulada o placebo, también llamada “Sham” **(12)**. Se tiene muy claro que al estimular al 100% del UM en cada sesión de EMTr, el efecto antidepressivo es mayor comparando con intensidades menores.

La aplicación de la EMTr como tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor ha sido ampliamente estudiada. En un meta-análisis se calculó un tamaño de efecto de $d=0.67$ de varios estudios controlados que involucraban EMTr, encontrando un promedio de reducción del 23.8% en la HAM-D en el grupo con EMTr activa en comparación con una disminución del 7.3% en las mismas puntuaciones en el grupo control, donde se utilizó estimulación “Sham” **(13)**. Se han hecho varios diseños experimentales con la EMTr, en especial ante el tratamiento de la Depresión Refractaria. Recientemente se realizó un estudio que comparaba el efecto de la maniobra activa en la región prefrontal izquierda en comparación con la estimulación bilateral de ambas zonas prefrontales, utilizando simultáneamente dos bobinas, encontrando que ambos grupos mejoraron significativamente en el afecto durante las tres semanas que se aplicaron las maniobras, encontrando que la EMTr bilateral no presentó diferencias significativas en los resultados respecto de la estimulación exclusivamente de la región prefrontal izquierda **(14)**.

Nuevas y muy interesantes líneas de investigación se han abierto en la EMTr en los últimos años. En un estudio realizado por García Toro y cols. se demostró que la eficacia de la aplicación de la EMTr de alta frecuencia (20 Hz) en la CPDLI, alternada con la EMTr de baja frecuencia (1 Hz) en la CPDLD. Lo anterior debido a que, como ya fue mencionado antes, la aplicación de baja frecuencia de la EMTr tiende a decrementar la excitabilidad cortical, mientras

que la EMTr aplicada a alta frecuencia tiende a ejercer el efecto contrario. **(15)** Esta eficacia fue nuevamente demostrada recientemente por Fitzgerald y cols. en 2006, en un ensayo clínico aleatorizado con pacientes con criterios para depresión refractaria. Se aplicaron 3 trenes de 140 segundos de baja frecuencia (1 Hz) en la CPDLD, seguidos de 15 trenes de 5 segundos de duración de alta frecuencia (10 Hz) en la CPDLI, comparado con la estimulación placebo o Sham. Se encontraron diferencias significativas tanto en los criterios de respuesta como de remisión en los grupos con estimulación activa, respecto del placebo **(16)**.

En la mayoría de los estudios las sesiones de EMTr se aplican en forma diaria (5 sesiones a la semana), lo cual puede generar dificultades logísticas a los pacientes e investigadores. Algunos autores han sugerido que al realizar las sesiones de EMTr dos o tres veces a la semana, especialmente en las condiciones clínicas leves o moderadas, se podrían obtener los mismos efectos antidepressivos con menores complicaciones logísticas.

En las más recientes publicaciones sobre la EMTr, ha habido interés por la comparación de sus efectos antidepressivos con otras alternativas terapéuticas. Posiblemente la más ampliamente estudiada es la Terapia Electroconvulsiva (TEC), debido a que algunos autores presumen que la EMTr será en un futuro su sustituto. Uno de éstos estudios comparó la eficacia antidepressiva como una disminución de por lo menos 50% en las puntuaciones de HAM-D, en dos grupos de 20 pacientes, los cuales recibieron EMTr y TEC, respectivamente. En el grupo de TEC, 12 respondieron y 8 no, comparando con el grupo de EMTr, donde 11 respondieron y 9 no, sin encontrar diferencias significativas y, por lo tanto, equiparando la eficiencia antidepressiva en ambas maniobras, fortaleciendo que la EMTr tiene efectos antidepressivos. Llama la atención que la EMTr no produce mejoría cuando se trata de depresión psicótica a comparación con el efecto encontrado en la TEC. El hallazgo de que los pacientes con depresión psicótica no se benefician de la EMTr podría ser un indicador de que la EMTr estimula la actividad de ciertos neurotransmisores específicos, partiendo de la teoría monoaminérgica de la depresión **(17)**.

En un estudio más reciente, se volvió a comparar la EMTr con la TEC, aplicándose en 24 y 22 pacientes respectivamente, con un seguimiento a 6 meses. Los resultados concluyeron que la EMTr ésta ocasión no fue tan efectiva como la TEC en los valores reportados por los sujetos en las escalas afectivas y cognitivas al momento de la maniobra y a los 6 meses de seguimiento. Sin embargo en éste estudio se aplicaron 20 trenes de 10 Hz de frecuencia, de 5 segundos de duración con pausas entre trenes de 55 segundos **(18)**. Cabe aclarar que en la mayoría de la literatura relacionada con la EMTr se mencionan mayor número de trenes, mayor duración de los trenes y menor tiempo de pausas entre tren comparado con la técnica aplicada en éste estudio. Considero que esta diferencia en la técnica aplicada de EMTr pudo haber sido el motivo de la relativa menor eficiencia antidepressiva de la EMTr comparada con la TEC reportada en éste estudio, y que de ninguna manera podría ser una evidencia para desalentar a los que estamos interesados en continuar con la línea de investigación de la EMTr .

Los estudios de los efectos antidepressivos de la EMTr cada vez están siendo más reveladores, y muchos apuntan a que sus efectos son similares a los encontrados en los fármacos antidepressivos. En un estudio abierto en el que se aplicaron a pacientes hospitalizados deprimidos 10 sesiones de EMTr, a 20 Hz de frecuencia e intensidad del 80% del UM, resultaron en reducciones significativas no sólo de las puntuaciones de las escalas de Hamilton de depresión basales (encontrando criterios de *respuesta*, Véase más adelante, en 35% de la muestra); sino también en los niveles plasmáticos del 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), del ácido Homovalínico (HVA) e incluso del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), y ésta diferencia es particularmente significativa en los pacientes respondedores **(19)**.

Se tienen otras teorías acerca del mecanismo de acción de la EMTr. Se ha encontrado que la EMTr aumenta la plasticidad cerebral en el hipocampo de ratas Sprague-Dawley con modelo animal de depresión (Prueba de nado forzado), específicamente en la inducción de la potenciación hipocampal a largo plazo y en el incremento de los potenciales postsinápticos excitatorios

encontrados *in vivo* en el cerebro de dichas ratas **(20)**. Otros estudios apoyan la liberación de diversas monoaminas, específicamente la dopamina; se encontró que los hallazgos en la Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único (SPECT por sus siglas en inglés), aplicada con Iodobenzamida 123 (IBZM) , reveló que tras la aplicación de la EMTr la unión de la IBZM a los receptores dopaminérgicos D2 disminuyó en $9.6 \pm 6.2\%$, sugiriendo que dicha disminución en la unión se pudo haber debido a la inducción de dopamina endógena, particularmente en el área del estriado **(21)**. Diversos estudios han demostrado que el efecto antidepresivo de la EMTr puede estar mediado en el aumento de algunos neurotransmisores, incluyendo las catecolaminas. Un estudio reciente demostró que al estimular cultivos de células 5H-SY5Y de neuroblastoma humano, se elevan los niveles intracelulares de L-Dopa y Norepinefrina, así como la actividad de la Tiroxina hidroxilasa, siendo éste efecto significativo y específico para la estimulación a 9 Hz, en comparación con el grupo control y los grupos estimulados a 3 y 15 Hz **(22)**. Se han hecho otros estudios comparando la eficacia antidepresiva de la EMTr con psicofármacos. En la continuación de un estudio de EMTr para pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, tras dos semanas de aplicación de ésta, se les comenzó a administrar mirtazapina oral durante 4 semanas. Se encontró que los pacientes que habían respondido satisfactoriamente a la EMTr y que no recibieron subsecuentemente mirtazapina oral volvieron a presentar valores altos de la HAM-D en comparación con los respondedores que recibieron el medicamento, sugiriendo que los respondedores a la EMTr deben recibir tratamiento psicofarmacológico posterior a la EMTr con el objetivo de evitar un nuevo deterioro o recaída de los síntomas **(23)**. En síntesis, se tiene suficiente evidencia que demuestra que la administración simultánea de EMTr, al mismo tiempo que se toman antidepresivos, provoca un sinergismo de ambas maniobras, resultando en un mayor efecto terapéutico y consistiendo en un procedimiento seguro **(10,13,15,17,22)**.

II. EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

II.1.- DEFINICION DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es el más frecuente de los trastornos del estado de ánimo a nivel mundial **(24)**. Ya en la antigüedad se han descrito casos de depresión: La Historia del Rey Saúl en el Antiguo Testamento y la del suicidio de Ajax en la Ilíada de Homero describen síndromes depresivos. Aproximadamente en el 400 A.C. Hipócrates utilizó los términos de “manía” y “melancolía” para describir trastornos mentales **(25)**.

Habitualmente las personas experimentan un amplio abanico de estados de ánimo y de expresiones afectivas, y por lo general sienten que tienen cierto control sobre su estado de ánimo y su afectividad. Sin embargo, cuando se habla de un trastorno del estado de ánimo, se pierde esa sensación de control y se presenta una sensación de malestar general **(26)**.

Los pacientes con estado de ánimo deprimido experimentan pérdida de energía e interés, sentimientos de culpa, dificultad para concentrarse, pérdida de apetito, e ideas de muerte o suicidio. Otros signos y síntomas de los trastornos del estado de ánimo consisten en cambios en el nivel de actividad, las funciones cognoscitivas, el lenguaje y las funciones vegetativas como el sueño, apetito, actividad sexual y ritmos biológicos. Estos cambios casi siempre originan un deterioro del funcionamiento interpersonal, social y laboral **(27)**.

Los trastornos depresivos son trastornos mentales que se caracterizan por perturbación del humor. En algunos casos, los períodos depresivos se alternan con estados de elevación y exaltación. Para efectos del presente estudio, consideraremos sólo el trastorno depresivo mayor en su modalidad unipolar, ya que la depresión bipolar es un complejo afectivo muy diferente.

II.2.- EPIDEMIOLOGIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

La depresión es el más común de los trastornos psiquiátricos en la consulta externa, en las salas de los hospitales generales y también en la consulta privada. Se estima que las posibilidades que una persona tiene de desarrollar un trastorno depresivo durante su vida varían entre 8% y 20%. Según la Organización Mundial de la Salud, hay en el mundo 100 millones de personas deprimidas **(24)**.

Aunque la prevalencia de los trastornos depresivos varía en diferentes estudios, se han realizado estudios prospectivos por largo tiempo para estimarla. En uno de ellos, realizando un seguimiento alrededor de 15 años, se encontró que de los sujetos que vivieron hasta los 70 años, 27% de los varones y 45% de las mujeres presentaron “depresión clínicamente significativa”. En los episodios con intensidad de moderada y severa, la frecuencia fue de 16% en hombres y 29% en mujeres; y los casos severos fueron 2.9% en hombres y 3.4% en mujeres. Como en otros estudios, la mayor frecuencia se dio en mujeres, si bien esto fue menos evidente en los casos más severos **(28)**.

Una observación casi universal, independientemente del país o la cultura, es que el trastorno depresivo mayor tiene una prevalencia dos veces mayor en las mujeres que en los hombres. Se desconocen las razones de ésta diferencia, y algunas hipótesis que se han planteado para explicarla son factores hormonales, los efectos del parto, los diferentes factores de estrés psicosociales para mujeres y hombres y los modelos conductuales de indefensión aprendida **(29)**.

La media de la edad para el inicio del TDM se sitúa en alrededor de los 40 años, en el 50% de los pacientes el trastorno se inicia entre los 20 y los 50 años. Algunos estudios epidemiológicos recientes sugieren que la incidencia del trastorno depresivo mayor puede estar aumentando entre las personas menores de 20 años **(30)**.

En general, el TDM se observa más frecuentemente en personas que no tienen relaciones interpersonales íntimas, o que están separadas o divorciadas.

Se han hecho estudios a lo largo del mundo para determinar si hay una mayor prevalencia del TDM en algún grupo étnico o raza en específico; en general no varía entre los diferentes grupos étnicos o razas.

Los episodios depresivos pueden alcanzar una duración considerable (incluso de años). Se ha establecido que la tasa de recurrencia del TDM es mayor del 50% después de un episodio único, a medida que el paciente presente múltiples episodios la tasa aumenta. La mortalidad por suicidio es alta cuando el TDM no es tratado adecuadamente.

Se ha establecido la “regla de los siete”, relacionada al TDM y al suicidio, la cual se expresa a continuación:

- 1.- Uno de cada siete personas con TDM recurrente intentan suicidarse
- 2.- 70% de los suicidios son secundarios a un trastorno depresivo
- 3.- 70% buscan a su médico de atención primaria dentro de las 7 semanas previas al suicidio
- 4.- El suicidio es la séptima causa de mortalidad en los Estados Unidos **(31)**.

II.3.- CRITERIOS DEL DSM-IV PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.

Se mencionarán a continuación los criterios de la Cuarta Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (9), para el TDM.

- A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser 1) Estado de ánimo deprimido o 2) Pérdida de interés o de la capacidad para el placer
- 1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (Por ejemplo, se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (por ejemplo llanto).

- 2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (Según refiere el propio sujeto u observan los demás)
 - 3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (Por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día
 - 4) Insomnio o hipersomnia casi cada día
 - 5) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (Observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
 - 6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día
 - 7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (Que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
 - 8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (Ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
 - 9) Pensamientos recurrentes de muerte (No sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentación de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B. Los síntomas no cumplen con los criterios para un episodio mixto
- C. Los síntomas provocan malestar significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (Por ejemplo una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (Por ejemplo hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (Por ejemplo, después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor **(32)**.

II.4.- BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

A) Sistema Serotoninérgico.

La principal teoría acerca de la etiología de la depresión consiste en la deficiencia en algunos neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente la norepinefrina y la serotonina (ó 5-hidroxitriptamina).

Se ha establecido que en la génesis y tratamiento del trastorno depresivo mayor, la serotonina es el principal neurotransmisor implicado. Para la síntesis de la serotonina es necesaria la presencia de un aminoácido, el triptófano; posteriormente es hidroxilado por la enzima triptófano hidroxilasa, para convertirlo en 5-Hidroxitriptófano, que posteriormente es descarboxilado y convertido en 5-Hidroxitriptamina (5-HT).

Se han identificado en el cerebro un total de 12 receptores distintos a la 5HT, revelando cuatro familias principales de receptores a serotonina: de 5HT1 a 5HT4. Los receptores 5HT1, caracterizados por su alta afinidad a la serotonina, se han dividido de 5HT1A a 5HT1F.

Con la excepción del receptor 5HT3, que pertenece al grupo de los receptores directamente acoplados a canales iónicos, los demás receptores de la 5HT están acoplados a proteínas G. Los receptores 5HT3 se encuentran localizados en neuronas de la corteza, el hipocampo, la amígdala y los núcleos dorsales del rafe **(33)**.

Los receptores para 5-HT se clasifican en presinápticos y postsinápticos. Los receptores presinápticos son los 5HT1A y 5HT1D, y los receptores postsinápticos son los 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y 5HT4.

Los receptores 5HT presinápticos son autorreceptores, y detectan la presencia de la serotonina en la hendidura sináptica, causando una inhibición de la liberación de serotonina y del impulso nervioso producido por ésta. Los receptores 5HT1A que se encuentran en las dendritas son también llamados receptores somatodendríticos.

Los receptores 5HT1D que se detectan en las terminales axónicas son también llamados autorreceptores terminales, y su ocupación inhibe la liberación de serotonina.

La neurona serotoninérgica no solamente tiene receptores serotoninérgicos presinápticos, sino que también los tiene noradrenérgicos, del tipo alfa-1 y alfa-2, que también regulan la liberación de serotonina. La ocupación de éstos receptores por la noradrenalina detendrán la liberación de serotonina.

Los receptores serotoninérgicos postsinápticos, como son los 5HT2A, 5HT2C y 5HT3, regulan el traslado de la serotonina del polo presináptico al postsináptico y la neurotransmisión serotoninérgica, y están involucrados en varias vías serotoninérgicas del sistema nervioso central.

La zona donde coinciden la mayoría de los somas de las neuronas serotoninérgicas se denomina núcleos del rafé. Las proyecciones de los núcleos del rafé a diferentes zonas del encéfalo están involucradas en varias funciones vegetativas y afectivas del sistema nervioso central **(34)**.

Zona Cerebral	Función Regulada
Corteza Frontal	Afecto
Ganglios Basales	Control de movimientos
Sistema Límbico	Ansiedad

Hipotálamo	Apetito
Sistema Reticular	Sueño
Médula Espinal	Función Sexual
Area del Vómito pontina	Náusea y Vómito

Tabla 3. Relación entre las proyecciones de las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafé pontino en diferentes zonas del sistema nervioso central y los efectos o las funciones que se controlan. Tomado de Stahl, 2000 (Ref. No. 34)

La teoría monoaminérgica de la depresión, establecida en la década de los 60's, declaró que algún neurotransmisor monoaminérgico debía de estar deficiente para la génesis de la depresión, debido a que los antidepresivos tricíclicos elevaban los niveles de las monoaminas y resolvían clínicamente la depresión.

De la misma manera, algunos estudios sugieren que los metabolitos de las monoaminas están disminuidos en orina y en líquido cefalorraquídeo, teniendo el ejemplo de la disminución del ácido 5-hidroxi-indolacético en el líquido cefalorraquídeo en sujetos deprimidos y en pacientes violentos y agresivos (35).

B) Sistema Noradrenérgico y Dopaminérgico.

El sistema noradrenérgico, caracterizado por utilizar la noradrenalina como neurotransmisor, también está implicado en la génesis del trastorno depresivo mayor.

Para la síntesis de la noradrenalina, el aminoácido necesario es la tirosina, la cual es hidroxilada por la tirosina hidroxilasa, convirtiéndose en dihidroxifenilalanina (DOPA). Posteriormente la DOPA es descarboxilada por la enzima DOPA descarboxilasa, convirtiéndola en dopamina, que *per se* es un neurotransmisor para otros sistemas neuronales. El tercer paso es hidroxilar la dopamina por medio de la dopamina-beta-hidroxilasa, transformando la dopamina en noradrenalina.

La noradrenalina es almacenada en vesículas para ser secretada posteriormente durante un impulso nervioso. Las enzimas encargadas de degradar la noradrenalina son principalmente la Monoaminoxidasa (MAO) y la Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT).

La neurona noradrenérgica está regulada por una amplia variedad de receptores, siendo los principales alfa-1, alfa-2, beta-1 y beta-2. Los receptores alfa-2 son los únicos presinápticos, y por tanto llamados también autorreceptores, encargados de regular la liberación de noradrenalina **(36)**.

La mayoría de los cuerpos neuronales de las neuronas noradrenérgicas se encuentran en el locus coeruleus, cuya principal tarea es la de determinar si la atención está focalizada en el ambiente externo o monitorizando el funcionamiento interno del organismo. El locus coeruleus y la noradrenalina tienen un importante papel en la cognición, afecto, emociones, movimientos y presión arterial.

Respecto a la dopamina, como se mencionó anteriormente, la dopamina no pasa por el proceso de la beta hidroxilación, siendo la dopamina por sí sola un neurotransmisor.

Los receptores para dopamina son muy variados y extensos, y quizás el más estudiado de todos es el D-2, que es estimulado por agentes dopaminérgicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y bloqueado por antagonistas dopaminérgicos, siendo el principal ejemplo los antipsicóticos típicos.

La dopamina liberada de las terminales puede interactuar con receptores postsinápticos (D1-D5), o con receptores presinápticos o autorreceptores (D2, D3 o D4). Los receptores dopaminérgicos están acoplados a proteínas G. La liberación de dopamina de los elementos presinápticos depende del Ca^{2+} . La liberación del neurotransmisor puede controlarse por autorreceptores y el elemento presináptico no sólo puede ser una terminal nerviosa sino también un cuerpo celular o una dendrita.

La distribución topográfica de los receptores dopaminérgicos varía en diferentes zonas del cerebro. Los cuerpos celulares de las principales células productoras de dopamina yacen en la sustancia nigra, donde se originan diversos tractos que se distribuyen en los ganglios basales, el sistema límbico y los lóbulos frontales. Por otro lado, las neuronas dopaminérgicas localizadas en el área tegmental ventral, adyacente a la sustancia nigra, proyectan sus axones hacia regiones del sistema límbico (Por ejemplo tubérculo olfatorio, estría terminal, septum lateral, corteza entorrinal y del cíngulo) **(36)**.

C) Otras hipótesis del origen biológico de la depresión.

Aún no existe evidencia definitiva que la deficiencia monoaminérgica sea la causa de la depresión, esto es, que puede ser que no haya un déficit “real” de monoaminas, sino que la causa radique en los receptores para monoaminas. Cada vez hay mayor evidencia que a pesar de que hay niveles aparentemente normales de monoaminas, puede haber una deficiencia en los eventos moleculares que se originan en cascada secundario a la ocupación de un receptor determinado, lo cual se traduciría en una respuesta celular disminuida.

Un mecanismo propuesto es la deficiencia de la expresión del gen del Factor Neurotrófico derivado del cerebro (FNDC). Normalmente, el FNDC mantiene la viabilidad de algunas neuronas, pero bajo condiciones de estrés, el gen del FNDC es reprimido, propiciando así la atrofia e inclusive la apoptosis de neuronas vulnerables en el hipocampo. Esta posibilidad está sostenida por estudios de neuroimagen que muestran volumen cerebral disminuido en estructuras relacionadas con el hipocampo **(37)**.

Otra teoría de la patogenia de la depresión está relacionada con la actividad de ciertos neurotransmisores llamados neurokininas. Esta hipótesis se basa en observaciones relacionadas con un antagonista de las neurokininas llamada substancia P, que podría tener actividades antidepresivas.

La sustancia P está presente en diversas vías espinales relacionadas con la percepción del dolor. Sin embargo, se ha encontrado la sustancia P y neurokininas relacionadas en zonas cerebrales como la amígdala, que son críticas para el control de las emociones. Las neurokininas también están presentes en áreas cerebrales ricas en monoaminas, que sugieren un rol potencialmente regulatorio por parte de las neurokininas hacia la actividad de las monoaminas; de la misma manera, los antagonistas de las neurokininas se han relacionado con varios estados de disfunción emocional, donde se incluyen depresión, ansiedad y esquizofrenia.

La sustancia P es un péptido formado de un precursor mayor llamado alfa-PPT-A. Es secretada de las neuronas, e interactúa selectivamente con diferentes receptores específicos para las neurokininas, siendo los principales NK-1, NK-2, NK-A y NK-B. Se ha establecido que las neurokininas regulan el volumen neuronal y la neurotransmisión, ya que también están ligadas a respuestas de inflamación. Su papel definitivo sobre la génesis de la depresión aún no está bien dilucidado, y se está trabajando ampliamente en su respectiva investigación (38).

II.5.- TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

A) Aspectos Generales del Tratamiento del TDM

Lo más común es que el paciente que sufre depresión acuda primero al médico general. Se ha estimado que éste podría manejar 80% de los pacientes deprimidos, y referir al especialista el restante 20%, que presentan cuadros severos con riesgo de suicidio, elementos psicóticos o que no responden satisfactoriamente a un intento de tratamiento bien conducido. El manejo correcto de estos pacientes se basa en la comprensión de la naturaleza de su trastorno y en lo efectivo de la relación terapéutica, así como el uso adecuado de los medicamentos específicos (39).

Los fármacos antidepresivos más frecuentemente utilizados son los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de

serotonina (ISRS). En casos de TDM refractarios, por lo general es necesario implementar tratamiento con algún otro psicofármaco o bien asociar su utilización con ansiolíticos **(39)**.

La evaluación de los diferentes tratamientos en la depresión, incluyendo la psicoterapia, ha permitido llegar a algunas conclusiones interesantes. En un estudio donde se compararon cuatro tratamientos (Imipramina, placebo, terapia interpersonal y terapia cognitiva), los mejores resultados se obtuvieron con imipramina y los peores con placebo. Las dos formas de psicoterapia produjeron resultados similares, más cercanos a los de la imipramina que a los del placebo. Considerando únicamente los casos más severos, la superioridad de la imipramina sobre el placebo fue más notable, la terapia interpersonal fue efectiva y menos la cognitiva. En los casos menos severos, la mejoría fue similar con los cuatro tratamientos, aún con el placebo **(40)**.

Es en los casos severos, en los cuales pueden haber síntomas psicóticos, ideación o intento suicida o bien un deterioro importante, donde es necesaria la hospitalización psiquiátrica para una mejor monitorización y seguimiento del episodio depresivo. Por lo anterior, para considerar un estudio representativo de casos severos de depresión la mejor muestra debe de partir de pacientes hospitalizados.

El médico debe de tomar en cuenta que la alteración afectiva, que constituye el núcleo primario de la depresión, y la alteración cognitiva (Que muchas veces depende de un trastorno de la personalidad) guardan una relación recíproca; que el marco cognitivo del enfermo basado en su propia devaluación y la devaluación de su mundo, así como el talante ansioso y desesperanzado, se nutren uno del otro. Su sufrimiento es muy intenso y habitualmente se siente impotente ante él. Por ello, su necesidad de recibir ayuda es muy urgente, y por tanto, en ocasiones termina en actitudes altamente demandantes **(41)**.

B) Psicofarmacología del Trastorno Depresivo Mayor

a) Historia de los Antidepresivos

El descubrimiento de los antidepresivos clásicos fue fruto de la casualidad. A principios de los años 1950 algunos investigadores se dieron cuenta de que los pacientes con tuberculosis presentaban una elevación permanente del estado del ánimo durante el tratamiento prolongado con iproniazida, un Inhibidor de la Mono-Amino-Oxidasa (IMAO). Los hallazgos biológicos y farmacológicos respecto a los efectos antidepresivos de los IMAO y a la degradación de la noradrenalina y serotonina, se convirtieron en los pilares de las denominadas teorías de las aminas biogénicas de la depresión. Durante los años siguientes el uso de los IMAO disminuyó debido a las crisis hipertensivas que ocasionaban, y la Improniazida en especial, ya que se temía que causara necrosis hepática. Pero la razón definitiva fue el advenimiento de los antidepresivos tricíclicos.

Los antidepresivos Tricíclicos (ADT) también fueron descubiertos por azar. Quien informó por primera vez de su eficacia fue el profesor suizo Kuhn, en 1958, quien detectó que la imipramina, un compuesto de tres anillos que se estudiaba para tratar la esquizofrenia, elevaba el estado de ánimo de los pacientes (aunque no aliviaba su psicosis). Fue entonces que múltiples compuestos tricíclicos comenzaron a probarse en animales, que les valió la denominación “me-too-drugs” (“Fármacos-yo-también”) por parte de ciertos investigadores. Inclusive introdujeron compuestos con cuatro anillos como la amoxapina y la maprotilina. Desafortunadamente a pesar de su indiscutible eficacia, los ADT conllevaban múltiples efectos secundarios y cardiotoxicidad; por ello la industria farmacéutica se volcó en investigar nuevos fármacos tan útiles como los ADT pero sin sus efectos secundarios **(42)**.

En 1972 tres investigadores de nombre Brayan Malloy, Dave Wong y Ray Fuller, sintetizaron en Eli Lilly un fármaco designado LY86032, de donde se obtuvo el clorhidrato de fluoxetina, que no se comercializó en los Estados Unidos hasta 1988 con el nombre de Prozac, y que en 2000 las ventas en Estados Unidos superaron los 1,600 millones de euros. La búsqueda de fármacos más selectivos dio lugar también al descubrimiento de nuevos tipos

de anidepresivos. La Venlafaxina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) parece poseer gran parte de la eficacia de los ADT y está exenta de los riesgos asociados a ellos. La mirtazapina parece aumentar la liberación de noradrenalina por bloqueo de receptores α -2 adrenérgicos. La reboxetina fue concebida en 1997 como el primer inhibidor selectivo puro de la recaptación de noradrenalina. El más reciente es la Duloxetina, un ISRN que está siendo estudiado por la FDA. A pesar de las enormes ventajas en cuanto a seguridad y tolerabilidad, no se ha conseguido mejorías apreciables en la eficacia ni en la disminución del período de latencia previo al inicio de la acción antidepresiva. Seguimos consiguiendo un máximo de 50 a 65% de respuesta, y ningún fármaco ha disminuido en forma fiable el lapso de 3 semanas o más que parece necesario para que los fármacos funcionen. Encontrar el fármaco que consiga cubrir éstas deficiencias son retos que deberán investigarse en el futuro **(42)**

b) Elección, dosis y duración del tratamiento antidepresivo

Debido al constante incremento del número de antidepresivos disponibles, la elección suele ser difícil. Es preciso hacer corresponder al tipo de paciente con las características del fármaco. Se tiene la idea generalizada de que todos los antidepresivos del mercado son igualmente eficaces para el tratamiento de la depresión; sin embargo cuando se busca la remisión y no sólo la respuesta (V. más adelante), empiezan a apreciarse diferencias entre algunos tipos de antidepresivos. Si se tienen en cuenta cómo responden algunos subtipos de depresión, como las depresiones atípicas, melancólicas y psicóticas, también pueden percibirse diferencias entre los distintos grupos de antidepresivos. En un meta-análisis realizado por Thase y cols se encontró que la posibilidad de conseguir remisión era significativamente mayor con la venlafaxina que con el resto de los ISRS con la que fue comparada **(43)**.

Aunque la eficacia de los ISRS es relativamente menor que la de los ISRN o de los ADT, su baja incidencia de efectos secundarios y su seguridad en caso de sobredosis son las causas que motivan a muchos psiquiatras a prescribirlos como fármacos de primera elección. La **dosis óptima** de un

antidepresivo es la dosis eficaz más baja que causa un mínimo de efectos secundarios. En términos prácticos, el clínico debe establecer un equilibrio entre eficacia y efectos secundarios. Si se obtiene una respuesta parcial durante las primeras 4 semanas, indica que se podrá tener una respuesta más completa en las 8 semanas siguientes. En general, si se incrementa la dosis cada dos semanas, el médico tiene la oportunidad de evaluar los posibles beneficios y efectos secundarios de una determinada dosis. Se considera que si ante una determinada dosis no existe ningún tipo de respuesta durante las 4 primeras semanas, es poco probable que esa dosis sea la terapéutica (44). Calcular la dosis óptima de un antidepresivo es un ejercicio del clínico en donde se tiene que evaluar la respuesta personalizada en cada uno de los pacientes. Debido a que la dosis óptima es diferente en cada paciente, la mayoría de los investigadores en el campo de la depresión han conceptualizado un rango de dosis recomendada para cada antidepresivo, que va de la dosis mínima que se necesita para que un fármaco pueda tener eficacia, lo que los autores han llamado **dosis mínima recomendada, (D.m.R.)**. Se considera la D.m.R. como la dosis mínima necesaria *para obtener una respuesta antidepresiva*, y no para evitar los potenciales efectos secundarios de los ISRS. El segundo valor entre las dosis recomendadas por los investigadores son las dosis máximas que no deben excederse para obtener un máximo de respuesta sin involucrar los riesgos de la sobredosis; los investigadores la han llamado **dosis máxima recomendada. (D.M.R.)** Cabe aclarar que éstos valores son aproximados; algunos pacientes responden a dosis relativamente bajas (Incluso más bajas que las mínimas recomendadas), mientras que otros pueden precisar dosis mayores (45). Como se mencionó previamente, los tratamientos antidepresivos más comúnmente utilizados en la actualidad son los ISRS, para lo cual el clínico debe de estar ampliamente familiarizado con los nombres, los intervalos terapéuticos y las dosis mínimas recomendadas (Tabla 4). Se puede considerar a la dosis mínima recomendada como la dosis mínima que puede generar eficacia antidepresiva y no la dosis mínima que no genere efectos secundarios.

Nombre ISRS	Rango dosis ¹	D. m. R. ²
-------------	--------------------------	-----------------------

Fluoxetina	20-80	20
Paroxetina	20-60	20
Sertralina	50-200	50
Fluvoxamina ³	100-200	100
Citalopram	20-40	20
Escitalopram	10-40	10

Tabla 4. Relación de Inhibidores selectivos de serotonina, rango de dosis mayormente utilizada y valores de la Dosis Mínima Recomendada (D.m.R.) Tomado de Schatzberg AF et al, 2005 (Referencia No. 42)

¹ Rango considerado por la literatura actual, en relación a la DE50 (Dosis efectiva 50)

² Dosis en miligramos por día. Recomendada a pacientes adultos jóvenes sin enfermedad médica

³ Dosis recomendadas para TDM; las dosis para TOC suelen duplicar o triplicar la DMR indicada

A pesar de su ubicuidad y buena aceptación de los ISRS, muchos clínicos utilizan otro tipo de antidepresivos, en especial cuando se enfrentan a una depresión de características atípicas o bien que ofrece cierto tipo de resistencia. Algunos autores consideran que los antidepresivos no-ISRS pueden ser manejados como primera elección aunque otros tienen dudas al respecto (45). Los antidepresivos no-ISRS tienen diferente estructura química y acción psicofarmacológica que los ISRS. En la búsqueda de un antidepresivo ideal que pueda reunir todas las características deseables, la industria farmacéutica y la investigación relacionada ha tratado de encontrar el antidepresivo ideal, que reúna todas las características deseables, como serían: Seguridad, tolerabilidad, rapidez, eficacia, bajo costo, fácil alcance y posología cómoda. Desafortunadamente los antidepresivos actuales suelen tener todos algún tipo de efecto secundario y su eficacia no parece ser significativamente mayor que la de otros antidepresivos, pero algunos estudios han demostrado que estos antidepresivos pueden ser más incisivos que los antidepresivos convencionales. La tabla 5 especifica los antidepresivos no-ISRS no-Tricíclicos, y su mecanismo de acción química, que es diferente de los ISRS, motivo por el cual probablemente sean eficaces en el tratamiento de la depresión atípica.

Nombre	Acción Farmacodinámica	Rango de Dosis	D. m. R.
Nefazodona	Antagonista 5-HT ₂	300-500	300
Trazodona	Antagonista 5-HT ₂	150-300	150

Bupropión	ISR 5HT, NA y DA ¹	200-450	200
Mirtazapina	Ant. α 2 adrenérgico	15-45	15
Venlafaxina	ISR NA y 5HT	75-375	75
Duloxetina	ISR NA y 5HT	60-120	60
Reboxetina	ISR NA ²	4-8	4

Tabla 5. Relación de los Antidepresivos no-ISRS no-Tricíclicos, su principal acción farmacodinámica y las dosis mínimas recomendadas

¹ Aunque el bupropión es inhibidor selectivo de las tres aminas, la acción farmacológica es relativamente débil

² Fármaco fuera del mercado en México desde 2004 a la fecha.

Tomado de Schatzberg et al (Referencia No. 42)

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (ADT) comparten muchas características, no solamente respecto de su estructura química. Actualmente son fármacos de segunda o tercera elección para el tratamiento del TDM según la aprobación de la FDA, con eficacia también comprobada para el TOC, Síndromes dolorosos, Profilaxis de la migraña y enuresis. La eficacia de los ADT es incuestionable y muchos investigadores se sorprenden de que en más de cincuenta años no se haya descubierto un antidepresivo que supere por mucho la eficacia de los ADT. Desafortunadamente sus efectos secundarios son importantes ya que suelen provocar aumento de peso, hipotensión ortostática, disfunción sexual, sequedad bucal, insomnio/somnolencia y cefalea, y las sobredosis pueden ocasionar compromiso cardiovascular importante por bloqueo cardíaco o inclusive provocar la muerte. Así mismo es bien conocido que los ADT suelen disminuir el umbral convulsivo, por lo que su uso en epilepsia y trastornos orgánicos no está recomendado (47). También la posología suele ser complicada y difícil de seguir, ya que los antidepresivos tricíclicos requieren varias tomas al día debido a sus características farmacocinéticas y a su difícil tolerabilidad. Por éste motivo los ISRS desplazaron su uso en el tratamiento de la depresión mayor, ya que si bien no demostraron ser más eficaces, por lo menos resultaron más tolerables.. La tabla 6 resume las características de dosis y posología de los principales ADT.

Nombre ADT	Rango de Dosis	D. m. R.
Amitriptilina ¹	150-300	150

Clomipramina	100-250	100
Doxepina	150-300	150
Imipramina ²	150-300	150
Nortriptilina	50-150	100
Amoxapina ³	150-400	150
Maprotilina ³	150-225	150

Tabla 6. Principales antidepresivos Tricíclicos (ADT), rango de dosis terapéutica y dosis mínima recomendada (D.m.R.). Los fármacos deben de ser tomados en dos o tres tomas fraccionadas al día. Las recomendaciones en las dosificaciones oficiales varían entre los diferentes países y siempre deben de ser revisadas. Tomado de Schatzberg et al, 2005 (Referencia No. 42)

¹ Fármaco con eficacia analgésica reportada en múltiples ensayos clínicos

² Fármaco prototipo del grupo de los ADT

³ Fármacos tetracíclicos

En relación con los IMAO, su uso ha dejado de tener vigencia en nuestro país, y solamente se pueden indicar mediante recetas especiales que deben surtirse en los Estados Unidos de América. La bibliografía de estudio hacia los IMAO es extensa, y coincide en que su prescripción es delicada, en especial por las precauciones alimenticias que conllevan al tomarlos. No se mencionará una tabla de intervalos de dosis para los IMAO por no tener una relación directa con la tesis aquí presentada.

C) Estudios Recientes del Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

Las consideraciones iniciales que se deben de tomar cuando un paciente no responde adecuadamente a un tratamiento antidepresivo consisten en verificar que el paciente realmente esté tomando la dosis correcta, durante una duración adecuada y con una adherencia terapéutica constante. La literatura suele coincidir que el tiempo mínimo que se debe tomar un medicamento antidepresivo son 6 semanas. Se considera que una depresión es refractaria si presenta una reducción menor del 50% en las escalas de Hamilton de Depresión después del tratamiento antidepresivo, o bien si continúa teniendo criterios para TDM a pesar del tratamiento. Sin embargo hay estudios que han

reportado que algunos pacientes que aparentemente no responden a un medicamento la primera vez, cuando son tratados en forma prospectiva y bajo circunstancias más controladas, los pacientes pueden responder aún tomando el fármaco que relativamente no había hecho efecto en forma inicial **(48)**. Es por ello que en muchos ensayos clínicos está justificado el uso del placebo, y en ocasiones el hecho de adicionar placebo a una terapéutica específica puede tener resultados positivos. Gracias a los estudios controlados con placebo se ha avanzado mucho en materia de conocimiento de la depresión y de los algoritmos que se deben seguir para el tratamiento de la depresión.

Un estudio reciente e importante que se diseñó para definir dichos algoritmos es el *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), estudio magistralmente encabezado por Rush y Fava, el cual ha incluido cerca de 3000 pacientes externos deprimidos y 40 psiquiatras estadounidenses. El estudio inicialmente consiste en la administración de Citalopram por períodos de hasta 12 semanas y de hasta 60 mg/d (Con el objetivo de asegurarse de estar recibiendo una dosis óptima). Los pacientes que no obtienen beneficio de ésta terapia son aleatoriamente asignados a 1 de 4 cambios de medicamentos (En inglés “Switch”) o a 1 de 3 estrategias de aumento de medicamentos **(49)**.

El mayor énfasis en la investigación de algoritmos para tratar la depresión ha incrementado el interés de muchos investigadores en la búsqueda de alternativas farmacológicas y no farmacológicas para la completa remisión de los síntomas depresivos. Muchos autores apoyan la idea de que lo ideal es tener un tratamiento como monoterapia, pero desafortunadamente en la depresión lo anterior en ocasiones no es posible debido a la importante proporción de pacientes que no responden a un tratamiento o responden en forma incompleta. Es por ello que muchos autores justifican la terapia combinada, en especial la combinación de una terapia antidepresiva y otro tipo de tratamiento no farmacológico, como lo sería la psicoterapia cognitivo-conductual, la biorretroalimentación, y la misma EMTr.

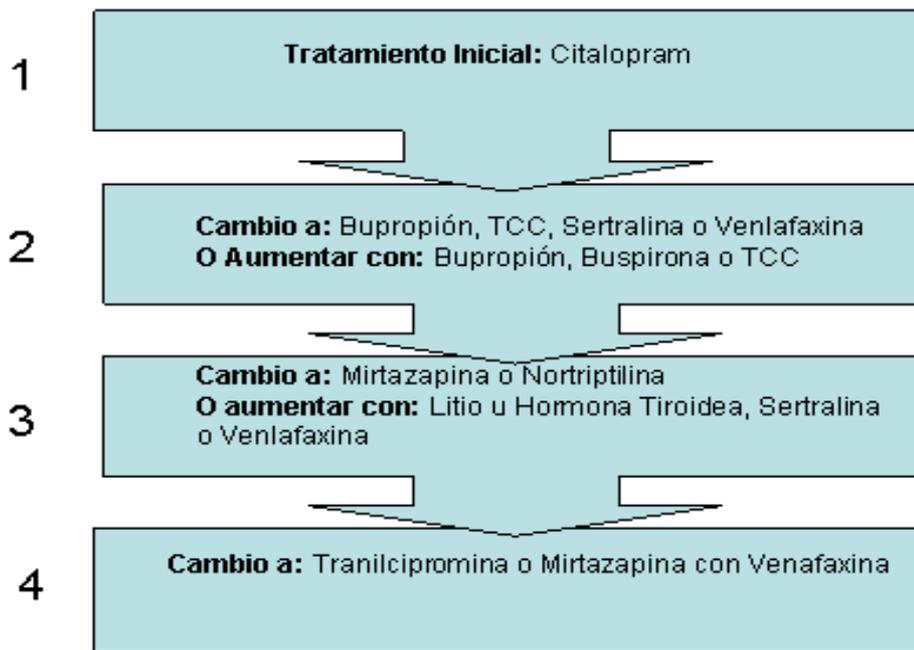


Fig. 5 Esquema que muestra el algoritmo del STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression). Los números son los niveles de tratamiento al cual se asignan aleatoriamente los pacientes que no respondieron inicialmente al tratamiento con citalopram (Rush et al, 2003; Referencia No. 49)

En una recopilación de teleconferencias impartidas por expertos en materia de psicofarmacología y depresión, se propusieron algunos algoritmos jerárquicos cuando se inicia un tratamiento antidepresivo. En caso de que la depresión tenga las características de refractaria se pasaría al siguiente nivel jerárquico con el objetivo de tratar la depresión con un tratamiento más “agresivo” Los clínicos generalmente comienzan con los medicamentos más comúnmente usados y fácilmente obtenidos, y a partir de éste comienzo se deberían realizar niveles más complejos y avanzados. Es importante resaltar que el panel de expertos suelen recomendar como segunda, tercera o cuarta opción estrategias antidepresivas no farmacológicas, tales como psicoterapia cognitiva conductual estimulación vagal, TEC y *EMTr*. Las sugerencias de dichos expertos son como a continuación se muestra:

1.- Monoterapia con ISRS (Medicamentos comunes y fáciles de usar)

2.- ISRN y Bupropión

3.- Otros Antidepresivos, Estrategias de aumento y/o EMTr

4.- Otros Antidepresivos y TEC, Estimulación del Nervio Vago o EMTr (50).

En base a las anteriores evidencias consideraremos una estrategia terapéutica para una modalidad del Trastorno Depresivo Mayor con remisión parcial o incompleta a la administración tradicional de antidepresivos convencionales. Para la mejor comprensión del concepto de remisión parcial, es necesario recordar los instrumentos clinimétricos implicados en el Trastorno Depresivo Mayor

II.6 CLINIMETRIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El Trastorno Depresivo Mayor puede ser cuantificado en forma subjetiva y objetiva gracias a la creación de instrumentos estructurados que permiten endurecer los datos y cuantificar en forma más objetiva la intensidad con la cual se presentan los síntomas asociados a la depresión. Existen múltiples escalas que califican la gravedad del TDM y que han sido muy útiles en la estimación de la respuesta antidepresiva.

A) Escala de Hamilton para Depresión (HAMD)

La HAMD fue diseñada por Max Hamilton en 1960 (51). Es una de las escalas más utilizadas para la evaluación objetiva de la depresión. Consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. Es una escala heteroaplicada donde se registran los hallazgos objetivos de la depresión, por lo que la debe aplicar un clínico experto. El marco de referencia temporal es el momento de la entrevista excepto para algunos ítems, como los de sueño, en los que se exploran los dos días previos. Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación.

La HAMD es la escala más utilizada para cuantificar depresión en la actualidad, sin embargo tiene limitaciones. Ha sido criticada por estar contaminada en forma importante por síntomas de ansiedad (Ítems No. 9,10 y 11) y por síntomas somáticos, lo que dificulta su administración en enfermos físicos. Aún así, la HAMD ha sido la escala más utilizada para cuantificar la severidad de los síntomas depresivos y es continuamente mencionada y utilizada en los ensayos clínicos donde se desee estudiar la respuesta y la remisión de un determinado tratamiento psicofarmacológico (V. más adelante).

La HAMD proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y una puntuación en 3 factores o índices: Melancolía, ansiedad y sueño. Se ha descrito también un factor de vitalidad-enlentecimiento.

Los síntomas correspondientes a melancolía ha sido descrito en los ítems 1, 2 3, 7, 8, 10 y 13. Los síntomas de ansiedad en los ítems 9,10 y 11. Los síntomas relacionados a alteraciones del sueño están incluidos en los ítems 4, 5 y 6, y lo correspondiente a vitalidad-enlentecimiento está implícito en los ítems 1, 7, 8 y 14.

La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación para la HAMD. Los puntos de corte reportados por Bech (**52**) son los siguientes:

- a) 0-7: Sin depresión
- b) 8-12: Depresión menor
- c) 13-17: Menos que depresión mayor
- d) 18-29: Depresión Mayor
- e) 30-52: Más que depresión mayor

El criterio de inclusión más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación igual o mayor a 18. Se considera remisión cuando la HAMD reduce sus valores a puntuaciones igual o por debajo de 7.

La HAMD ha sido ampliamente estudiada como escala, demostrando validez y confiabilidad en los resultados clinimétricos. Existen múltiples estudios que han demostrado altas correlaciones de validez y confiabilidad interobservador, con índice Kappa reportado arriba de 0.90. **(53)**.

Los ítems de la HAMD se califican según el síntoma relacionado con el TDM que se observe en el paciente, y cada uno se evalúa de 0 a 4 según la gravedad de cada uno de los síntomas (0=Ausente y 4=Intensidad Máxima), que se van relacionando según el grado de disfuncionalidad y con ejemplos que la misma escala va brindando en los diferentes ítems., Todos los ítems se evalúan del 0 al 4 a excepción de los ítems de insomnio inicial, medio y final, síntomas somáticos gastrointestinales, síntomas somáticos generales, pérdida de peso e introspección, que se califican del 0 al 2. El ítem de síntomas genitales (Item No. 14) se califica del 0 al 3. A continuación se describirán los ítems de la HAMD.

- 1.- Animo deprimido
- 2.- Sentimientos de culpa
- 3.- Suicidio
- 4.- Insomnio Inicial
- 5.- Insomnio Intermedio
- 6.- Insomnio tardío
- 7.- Trabajo y actividades
- 8.- Inhibición o enlentecimiento
- 9.- Agitación
- 10.- Ansiedad Psíquica
- 11.- Ansiedad Somática
- 12.- Síntomas Somáticos Gastrointestinales
- 13.- Síntomas Somáticos Generales
- 14.- Síntomas Genitales
- 15.- Hipocondría
- 16.- Pérdida de Peso
- 17.- Introspección

En las últimas décadas se han realizado variantes de la HAMD de 21 ítems, en las que se sobreponen a los 17 anteriores predominio de horario (ítem 18), síntomas obsesivo-compulsivos (ítem No.19), síntomas psicóticos (ítem No. 20) y disociativos (ítem No. 21). Por lo general éstos ítems son para calificar a ciertos tipos de síntomas atípicos de la depresión, en los que se detecta presencia y gravedad de síntomas melancólicos, obsesivos, psicóticos y disociativos. Dichos síntomas no se encuentran en el episodio depresivo mayor “habitual”.

B) Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAMA)

La HAMA es una escala diseñada para medir síntomas de ansiedad, igualmente diseñada por Max Hamilton en 1959 **(54)**. Su objetivo es valorar la intensidad de la ansiedad. Consta de un total de 14 ítems que evalúan los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Además, un ítem evalúa específicamente el ánimo deprimido.

Los ítems de la HAMA son manifestaciones inespecíficas de la ansiedad y no se ha demostrado su utilidad para la evaluación de un trastorno de ansiedad en concreto. En el caso de la ansiedad generalizada, diversos autores prefieren utilizar como criterio de respuesta el cambio de las puntuaciones en los 2 primeros ítems (Humor ansioso y tensión) en lugar de la puntuación total, ya que los 12 ítems restantes no representan adecuadamente al trastorno de ansiedad generalizada. El marco de referencia temporal son los últimos días (Al menos los tres últimos) en todos los ítems, excepto el último, en el que se evalúa la conducta del sujeto durante la entrevista.

La HAMA ha sido una escala ampliamente aceptada para el estudio de la ansiedad en múltiples ensayos clínicos. Se ha encontrado consistencia interna de 0.92, y la confiabilidad test-retest se ha documentado en 0.97 **(55)**. La HAMA es una escala heteroaplicada. Fue introducida por Max Hamilton en 1959, y para la respectiva calificación de cada ítem se debe de determinar, de 0 a 4 puntos, la gravedad, frecuencia y disfunción de cada síntoma de ansiedad

que se está interrogando; al tener cada uno se calcula la media y se redondea en función de la puntuación de incapacidad **(56)**.

Los ítems relacionados con la HAMA se describen a continuación:

- 1.- Humor Ansioso
- 2.- Tensión
- 3.- Miedos
- 4.- Insomnio
- 5.- Funciones Intelectuales
- 6.- Humor Deprimido
- 7.- Síntomas Somáticos Generales Musculares
- 8.- Síntomas Somáticos Generales Sensoriales
- 9.- Síntomas Cardiovasculares
- 10.- Síntomas Respiratorios
- 11.- Síntomas Gastrointestinales
- 12.- Síntomas Genitourinarios
- 13.- Síntomas del Sistema Nervioso Autónomo
- 14.- Comportamiento guante la entrevista

C) Inventario de Depresión de Beck (BDI)

El Inventario de Depresión de Beck (BDI) fue diseñado por Aaron Beck en 1961 **(57)**. El BDI consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión.

El BDI se considera dentro de las escalas de depresión, la que mayor porcentaje de ítems cognitivos presenta, lo que está en consonancia con la teoría cognitiva de la depresión de Beck. Otro elemento distintivo en cuanto a los síntomas es la ausencia de síntomas motores y de ansiedad. El BDI es una escala autoaplicada, aunque inicialmente fue diseñada para administrar mediante entrevista. La versión más universalmente aceptada es la de 21 ítems, en el que el valor de cada una de las respuestas a cada uno de los ítems es

distinto. Debido a que en la escala original las preguntas están en desorden según el grado de gravedad de los síntomas depresivos subjetivos, y la respuesta a cada una implicaba un valor diferente que complicaba mucho la calificación global final, se hicieron versiones con las mismas preguntas pero ordenadas progresivamente según la gravedad de los síntomas depresivos; dicha versión es la que se aplica en el Instituto Nacional de Psiquiatría a todos los pacientes que presentan algún tipo de Trastorno del humor.

El BDI proporciona una puntuación total que es la suma de las puntuaciones en cada uno de los ítems. La versión de 21 ítems no tiene puntos de corte establecidos. Las puntuaciones medias correspondientes a las diferentes gravedades de la depresión son:

- a) Depresión ausente o mínima: Puntuación media de 10.9
- b) Depresión leve: Puntuación media de 18.7
- c) Depresión moderada: Puntuación media de 25.4
- d) Depresión grave: Puntuación media de 30 (24, 25)

El BDI se considera uno de los instrumentos clinimétricos para evaluar la depresión en forma subjetiva con mayor ofrecimiento de validez y confiabilidad. La consistencia interna tiene una media de 0.86. Por ser una prueba subjetiva, los autores no recomiendan realizar medidas de consistencia como la prueba test-retest y la confiabilidad interobservador. Se han realizado estudios acerca de la validez del BDI, encontrando que mide en forma eficiente la variable de depresión. Se ha reportado índices de correlación de validez concurrente de 0.73 con la escala de HAMD y de 0.76 con la escala de Depresión de Zung **(58)**. A continuación se describirán los 21 ítems del BDI:

- 1.- Estado de ánimo
- 2.- Pesimismo
- 3.- Sentimiento de Fracaso
- 4.- Insatisfacción
- 5.- Sentimientos de Culpa
- 6.- Sentimientos de Castigo

- 7.- Odio a sí mismo
- 8.- Autoacusación
- 9.- Impulsos Suicidas
- 10.- Períodos de llanto
- 11.- Irritabilidad
- 12.- Aislamiento Social
- 13.- Indecisión
- 14.- Imagen Corporal
- 15.- Capacidad Laboral
- 16.- Trastornos del sueño
- 17.- Cansancio
- 18.- Pérdida de Apetito
- 19.- Pérdida de Peso
- 20.- Hipocondría
- 21.- Libido

Debido a que el BDI es un instrumento autoaplicado, algunos autores consideran limitada la información que pueda brindar ya que la subjetividad del paciente puede estar sesgada por la autopercepción e inclusive la sugestión de un tratamiento, por lo que se recomienda aplicarlo junto con otros instrumentos heteroaplicados u objetivos. Se considera que un BDI que punteé en extremos (Es decir, calificaciones de 0 o con puntuación máxima) suele ser un resultado no real del BDI, especialmente en aquella versión en la que los ítems cuyos incisos son ordenados en orden progresivo según la gravedad de los síntomas depresivos.

III. EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR CON SINTOMAS RESIDUALES

III.1 FASES DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) está caracterizado por tener un curso recurrente en muchos pacientes, y en muchos casos puede caracterizarse como un padecimiento crónico. La interrupción del tratamiento inmediatamente después de la respuesta antidepressiva está importantemente relacionada con una alta incidencia de recaídas, en especial en los pacientes que han tenido algún otro episodio depresivo en los últimos 5 años, con algún episodio severo, y aquellos que no muestran una remisión completa de los síntomas, como es el caso de la depresión refractaria y la presencia de síntomas residuales posteriores al tratamiento (59).

Para entender los procesos secundarios a una insuficiente respuesta antidepressiva, será necesario estudiar el esquema que ilustra las fases del tratamiento antidepressivo magistralmente propuesto por Kupfer y colaboradores en 1991, y que hasta la fecha nos ha servido como modelo para entender las diferentes fases en el tratamiento antidepressivo y los retos que el clínico debe de enfrentar, llamados *recaída* y *recurrencia* (Véase más adelante). El esquema de Kupfer (60) fue realizado tras estudiar múltiples estudios prospectivos que revelaban que el tratamiento debía continuarse después de meses o incluso años, debido a la gran probabilidad de volver a presentar un nuevo episodio depresivo durante las fases de tratamiento o inclusive después de éstas.

El esquema de Kupfer engloba varios aspectos de las fases del tratamiento antidepressivo. Con respecto a la temporalidad del tratamiento, en todo episodio depresivo, se considera que hay una **fase aguda** de tratamiento, la cual abarca desde que se inicia el tratamiento antidepressivo y cuya duración

oscila entre 6 y 12 semanas. Posteriormente viene **una fase de continuación**, la cual abarca de 4 a 9 meses, y al final viene una **fase de mantenimiento**, la cual se inicia después de los 9 meses y puede extenderse hasta después de un año. El esquema de Kupfer representa éstas fases con líneas verticales que separan cada una de éstas fases. Con respecto a la gravedad de los síntomas depresivos, dicha variable está representada en el esquema de Kupfer por medio una línea de trayectoria curvilínea que avanza en sentido horizontal y de izquierda a derecha, y en la medida que baje implica mayor gravedad de los síntomas depresivos, y por el contrario, en la medida que vuelva a subir a su posición original implicará mejoría o menor gravedad de los síntomas depresivos.

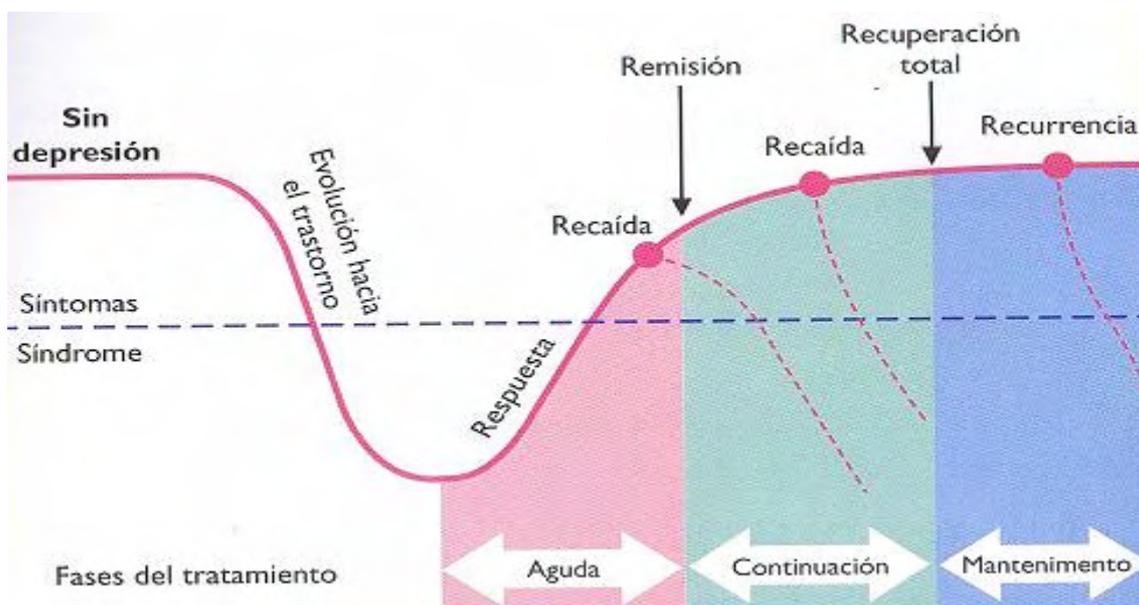


Fig. 6 Esquema de Kupfer en el que se muestran las diferentes fases del tratamiento antidepresivo. La línea punteada representa un umbral entre lo síndromático y lo sintomático o subsintomático, y está mediada por el criterio de respuesta antidepresiva. Se considera remisión al regreso de la afectividad al nivel normal previo, (A la "altura" de la leyenda "sin depresión"); A pesar de su alto valor didáctico, en éste esquema no se consideran los síntomas depresivos residuales. Tomado de Kupfer DJ, 1991 (Referencia No. 60)

El esquema de Kupfer representa además dos tipos de fracasos en el tratamiento antidepresivo. En primer lugar, la **recaída** se considera cuando después de haber recibido un tratamiento antidepresivo (ya sea durante la fase aguda o de continuación) se vuelve a presentar un episodio depresivo, como consecuencia o no de haber suspendido el tratamiento antidepresivo. La

recaida puede presentarse incluso tras haber conseguido la *respuesta* (véase más adelante). En segundo lugar, la **recurrencia** se considera cuando se vuelve a presentar un episodio depresivo mayor durante la fase de mantenimiento, y después de haber presentado la respuesta y remisión (Véase más adelante). Kupfer consideró el término **recuperación** cuando el sujeto había concluido la fase de continuación sin recaídas ni recurrencias, sin embargo éste término no es utilizado en la actualidad por los autores, ya que el TDM por naturaleza es recurrente, y aunque se logre el tratamiento exitoso de un episodio depresivo mayor, la posibilidad de recurrencia siempre está presente, con lo que el término recuperación es ambiguo y confuso, y los autores prefieren utilizar el término *remisión* (Véase más adelante) más que *recuperación*.

Dentro de la trayectoria de la línea de síntomas afectivos del esquema de Kupfer, la cual llamaremos “línea afectiva”, en ocasiones cruza otra línea punteada en sentido horizontal, la cual representa un umbral sindromático del episodio depresivo mayor. Si la “línea afectiva” se encuentra por abajo de la línea punteada o umbral se considera que el episodio depresivo es **sindromático**, es decir que la cantidad y/o gravedad de los síntomas depresivos permiten seguir realizando el diagnóstico de Depresión Mayor según los criterios del DSM-IV o bien desde el punto de vista clinimétrico a que el individuo tenga calificación por arriba del punto de corte de 18 en la HAMD. Cualquiera de éstas dos condiciones nos llevaría a la definición operativa de *depresión refractaria*, la cual no nos ocupará en éste estudio; por arriba de dicha línea punteada o umbral se considera que el episodio depresivo es **sintomático o subsindromático**, es decir que a pesar de que sí hay una mejoría por arriba de dicho umbral, persisten algunos síntomas depresivos “aislados” que, si bien no llegan a formar parte del diagnóstico de un episodio depresivo mayor, dichos síntomas persistentes continúan existiendo e interfiriendo en la vida del individuo; dicha situación nos llevará a la definición operativa de *depresión residual*, tema fundamental de ésta tesis. En los primeros estudios de eficacia antidepressiva no se le prestó mucha importancia a la presencia de éstos síntomas, sin embargo más adelante y demostrado con estudios contundentes por muchos investigadores, incluyendo a algunos de la

talla de Eugene Paykel de la Universidad de Cambridge, Inglaterra, y Maurizio Fava, de la Universidad de Harvard, Estados Unidos, se concluyó que dichos síntomas podían ser predictores de recaídas, recurrencias y en especial, disfunción en varias áreas del individuo. Fue por ello que se volvió importante definir en términos objetivos esa línea umbral entre lo sindromático y subsindromático, y fue cuando los autores consideraron adecuado que el parámetro para definir esa línea umbral fuera en función de la *respuesta* y *remisión* al tratamiento.

III.2 RESPUESTA Y REMISION ANTIDEPRESIVA

Se ha definido la **respuesta** de un episodio depresivo mayor como la disminución de más del 50% en la escala de HAMD después del tratamiento **(61)**. Partiendo de éste criterio clinimétrico se ha podido definir si la respuesta antidepresiva radica en resolución o depresión refractaria. En los últimos 25 años se ha observado el hecho de que, a pesar de la implementación de los más modernos tratamientos, la evolución de la depresión después de la respuesta puede tornarse problemática. La persistencia de los síntomas subsindromáticos parece ser un factor que se vincula con recaídas, recurrencia, e incluso con suicidio. La disfunción social, incluyendo la imposibilidad para afrontar responsabilidades, se incluye dentro de éste rubro **(62)**. Fue entonces que los autores se percataron que la respuesta como criterio único de mejoría era en realidad insuficiente, ya que la respuesta puede implicar la persistencia de una depresión residual e incluso refractaria (Por ejemplo, cuando la HAMD inicial de un paciente puntea en 40; el criterio de respuesta sería una HAMD final de 20, lo cual implica una depresión sindromática). Fue por ello que los autores decidieron buscar un parámetro más válido que sólo la respuesta para considerar un tratamiento antidepresivo como exitoso, y fue entonces que buscaron la definición operativa de *remisión*.

La **remisión** es la disminución de la puntuación clinimétrica posterior al tratamiento antidepresivo, respecto de la puntuación basal. La remisión es una medida numérica más que porcentual, lo cual la hace constituir un criterio de eficacia más preciso y menos relativo. La remisión es un criterio preestablecido

para todos los casos, con lo cual se facilita su definición operativa y disminuye la ambigüedad del criterio que se presenta en la definición operativa de respuesta.

III.3 DEFINICION DE LOS SINTOMAS DEPRESIVOS RESIDUALES

La remisión puede ser *total o parcial*; se considera **remisión total** cuando la disminución en la escala de depresión ha alcanzado un valor mínimo determinado (En el caso de la HAMD suele ser por debajo de puntuaciones de 7 u 8); cuando hay **remisión parcial** los síntomas depresivos son reducidos pero no abolidos, interfiriendo de forma importante en el bienestar y el funcionamiento del individuo. Un resultado clave de lo anterior es la **remisión parcial con síntomas residuales**, que son importantes predictores de recaídas y recurrencias (63).

Paykel

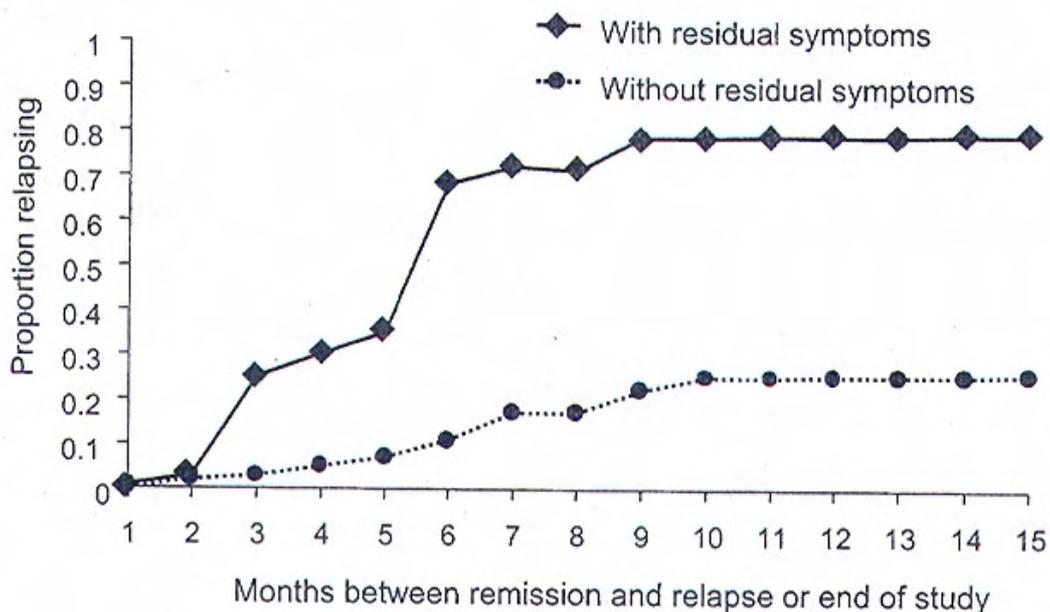


Fig. 7 Gráfica que resume la proporción de pacientes que presentaron recaídas tras el tratamiento de un episodio depresivo mayor dentro de los 15 meses posteriores al término de su tratamiento antidepressivo. Se observa que el grupo que terminó su tratamiento con síntomas residuales presentó una mucho mayor proporción de recaídas en comparación con el grupo que no presentó síntomas residuales, especialmente en los primeros 6 meses. Tomado de Paykel et al, 1995 (Referencia No. 21)

En un estudio se evaluó en forma longitudinal el curso de 1859 pacientes que recibieron tratamiento para TDM, encontrando que del 27% al 39% de los pacientes mostraron en diferentes grados síntomas residuales **(64)**. En otro estudio se estimó que la probabilidad de continuar asintomático sin síntomas residuales tras un tratamiento antidepresivo fue del 57% al año; 47% a los dos años y 35% a los 5 años **(65)**. En otro estudio se observó que a los 6 meses de tratamiento, 70% de los pacientes habían remitido, presentando 32% de todos los sujetos síntomas residuales que rebasaran los 8 puntos de la escala de Hamilton **(66)**. Los síntomas residuales que más se suelen reportar son: afecto deprimido (65.4%), ansiedad psíquica (56.6%) y pérdida de interés (49.4%), seguidos con menos frecuencia de insomnio tardío, retardo psicomotor, agitación, pérdida de peso e hipocondriasis **(67)**.

Aunque no hay un criterio definido, la mayoría de los autores consideran para sus estudios la **definición de síntomas residuales** como la *remisión de un episodio depresivo tras un mínimo de tiempo de tratamiento de 6 semanas, con una puntuación del HAM-D de 8 a 18 puntos* **(59,66,67,68,69,71,72,79)**.

Se han hecho varios estudios para establecer el posible origen de los síntomas residuales. Debido a que no todos los pacientes con TDM presentan los mismos síntomas, es probable que no siempre los mismos circuitos neuronales estén afectados, lo que lanza la teoría de que éstos circuitos “diferentes” no estén siendo adecuadamente tratados durante la terapéutica antidepresiva **(73)**. Los síntomas residuales no son predictores de respuesta ante la depleción aguda de triptófano postratamiento, a diferencia de los respondedores a ISRS **(74)**. Shelton propone que los síntomas más relacionados con el afecto, como la tristeza y la anhedonia, están más en relación con la deficiencia de catecolaminas, y que los síntomas relacionados con la ansiedad están en relación con la deficiencia de serotonina, proponiendo la hipótesis de que los síntomas residuales son consecuencia del efecto “insuficiente” de la monoterapia con ISRS **(75)**.

El estudio de los síntomas residuales ha incrementado el interés de muchos investigadores en los últimos años, debido a su alta relación con recurrencias y recaídas depresivas, y en especial con la disminución del desempeño global **(76)**. Por ello, los estudios *descriptivos* acerca de los síntomas depresivos residuales han aumentado, y la mayoría han hecho alusión a que la presencia de síntomas residuales después de un episodio depresivo mayor puede dar lugar a un deterioro en la vida social del individuo, e incluso como un pródromo de un nuevo episodio depresivo mayor **(77)**. Se han hecho estudios de presencia de síntomas residuales en determinados grupos de edad, encontrándose que hasta el 82.3% de los pacientes seniles con un episodio depresivo remitido llegan a presentar síntomas residuales, en los que prevalecían ánimo deprimido (38.4%), deterioro a nivel laboral (14.8%), insomnio (36.6%) y ansiedad somática (12.9%) **(78)**.

La definición operativa de los síntomas residuales es bastante simple si sólo buscamos un rango de puntuación en la escala de HAMD. La importancia de detectar los síntomas depresivos residuales no sólo es categorizar una definición psicopatológica o prevenir recaídas o recurrencias futuras; también es importante describir los síntomas residuales que se presentan en el complejo fenómeno de la remisión parcial, además de especificar en la medida de lo posible la severidad con la que se presentan, tanto por síntoma individual como en relación con el resto de los síntomas.

La evaluación desglosada de ítems de la HAMD es una estrategia muy útil para describir los síntomas residuales de una muestra, con lo cual se puede dar una idea para calificar qué tipo de síntomas residuales son los más frecuentes, los que se presentan con mayor severidad y la proporción que guardan para con los demás. Es por ello que es pertinente no sólo considerar la calificación global de la HAMD, sino también desglosar las puntuaciones de las medias de cada ítem de la HAMD, nuestra escala principal, para conocer qué tipo de síntomas residuales son los que más se encontraron durante la muestra.

III.4 TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS DEPRESIVOS RESIDUALES

Se han hecho varios estudios que han sugerido diversos tratamientos, farmacológicos y psicoterapéuticos, hacia los síntomas depresivos residuales. Se ha propuesto además de aumentar la dosis del antidepresivo, que fármacos como bupropión, atomoxetina, modafinil, antipsicóticos atípicos y estimulantes pueden tener un resultado satisfactorio en los síntomas residuales **(79)**.

Desafortunadamente se tienen pocos estudios que impliquen un abordaje farmacológico de los síntomas depresivos residuales. Se ha reportado cierta mejoría con tratamientos de tipo psicoterapéutico y motivacional **(80)**, sugiriendo que algunas estrategias no farmacológicas podrían ser útiles.

Se ha propuesto que dependiendo de la naturaleza de los síntomas residuales el tratamiento puede ser síntoma-específico, utilizando estabilizadores del estado de ánimo, benzodiazepinas o psicoestimulantes dependiendo de los síntomas que se presentan en cada individuo. En un estudio *abierto* se agregó reboxetina a 17 pacientes con criterios de síntomas residuales tras un tratamiento con ISRS durante 8 semanas, encontrando mejoría clinimétrica en la primera semana en 12 pacientes **(70)**. De la misma manera que los criterios de respuesta para un EDM (Disminución al 50% o más en la puntuación de la escala de HAMD postratamiento respecto de la escala basal, previa al tratamiento), se puede proponer un modelo de respuesta de los síntomas residuales al encontrar disminución al 50% o más en la puntuación de las escalas pre y postratamiento específico para los síntomas residuales.

Dado que algunos antidepresivos duales tienen mejor índice de respuesta que los ISRS y los antidepresivos tricíclicos, el tratamiento con antidepresivos duales puede tener mayores tasas de remisión y menos síntomas residuales posteriores al tratamiento **(81)**.

A pesar del estudio creciente del efecto terapéutico de la EMTr, aún se desconocen los mecanismos por los cuales ejerce un efecto antidepresivo, existiendo algunos estudios que establecen que tiene efectos no sólo corticales sino también subcorticales, siendo en muchas ocasiones utilizada en casos de

depresión refractaria con resultados alentadores **(82)**. Lo anterior sugiere la posibilidad de que la EMTr incrementa determinadas funciones neuroquímicas que no logran los psicofármacos antidepresivos “convencionales”, como lo son los tricíclicos o los ISRS. Por otro lado, la utilización prácticamente establecida de antidepresivos inhibidores de recaptura tanto de 5HT como de NE, así como los inhibidores de la MAO, en los casos de depresión refractaria (Y con frecuencia el éxito terapéutico en ella), sugiere que algunos tipos de depresión podrían tratarse de una “depresión especial”, en la que están involucrados más de un neurotransmisor en su patogénesis. Algunos estudios que comparan eficacia antidepresiva de ambas maniobras (Shaul, 2003, Ref. No. 22) sugieren que la acción del psicofármaco bien podría mantener los efectos antidepresivos en los pacientes respondedores a la EMTr, tras la aplicación de ésta. Al utilizarse la EMTr y los psicofármacos con efectos en más de un neurotransmisor como herramientas efectivas para casos de depresión atípica, nos hace verlos como herramientas de gran valor para su tratamiento; A éste respecto, podríamos considerar al TDM con síntomas residuales como un subtipo de depresión atípica en la que la respuesta farmacológica fue insuficiente, la cual podría beneficiarse con una terapia antidepresiva adyuvante que bajo condiciones de seguridad pueda ofrecer una respuesta adicional a la alcanzada por los antidepresivos convencionales.

Tomando en cuenta la posible participación de diferentes neurotransmisores además de la serotonina en la génesis de los síntomas residuales, así como diversos estudios que alientan un tratamiento antidepresivo aditivo como una potencial terapéutica hacia los síntomas residuales, planteamos a continuación el siguiente estudio.

IV. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que existe evidencia científica acerca de la importancia del TDM con síntomas residuales, la mayoría de los estudios en éste campo han ido dirigidos a los diseños observacionales y no tanto experimentales. Los pocos estudios experimentales, que buscan indagar nuevas estrategias en el tratamiento del TDM con síntomas residuales, han sido estudios de implementación farmacológica y su diseño suele ser de estudios abiertos. Debido a la hipótesis de que los síntomas depresivos residuales están relacionados con una respuesta insuficiente o incompleta a un tratamiento “convencional” es necesario utilizar estrategias terapéuticas coadyuvantes “no convencionales”. Por ello consideramos necesario estudiar esas estrategias antidepresivas de implementación en maniobras experimentales novedosas, no farmacológicas, que puedan ofrecer una alternativa sencilla, factible y segura para los pacientes que presenten TDM con síntomas residuales. Consideramos que la EMTr reúne todas las características mencionadas de dichas estrategias antidepresivas.

Para dar un mayor peso científico, se necesitan estudios aleatorizados y controlados que demuestren que dicha intervención es superior o no al efecto placebo. Así mismo, es necesario distinguir sobre qué tipo de síntoma residual se presenta mayor eficacia antidepresiva por parte de la EMTr, tanto en su modalidad activa como placebo.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La EMTr aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, a 5 Hz, al 100% del umbral motor, mediante la aplicación de 30 trenes de 10 segundos de duración, separados por pausas entre los trenes de 10 segundos, aplicada cada tercer día, durante tres semanas, es útil como tratamiento aditivo en pacientes que presentan Trastorno Depresivo Mayor con síntomas depresivos residuales, en comparación con la maniobra simulada (Sham)?

VI. HIPÓTESIS

Los pacientes del grupo que recibe EMTr activa presentarán mayores criterios de respuesta y remisión en los síntomas depresivos residuales en comparación con los pacientes del grupo que recibe EMTr simulada (Sham)

VII. OBJETIVOS

A) Objetivo General.

- Comparar la respuesta y la remisión antidepresiva de la EMTr aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en pacientes adultos con diagnóstico de depresión residual, con la respuesta de la maniobra simulada (placebo o Sham).

B) Objetivos Específicos.

- Describir el estado basal de puntuación global de las escalas de Depresión de Hamilton (HAMD), Hamilton de Ansiedad (HAMA) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI) en los pacientes incluidos al principio del estudio
- Describir la severidad y la distribución porcentual de los síntomas residuales encontrados en la HAMA de los pacientes incluidos al principio del estudio
- Describir el cambio en la puntuación global de las escalas de HAMD, HAMA y BDI tras la aplicación de EMTr o sham a la primera, segunda y tercera semana después de haber iniciado el estudio
- Determinar si el cambio de la puntuación global de la escala de HAMD de la última semana representa una *respuesta* (disminución al 50% o más del puntaje global de la escala final de HAMD, respecto de la escala basal)
- Determinar el cambio de la puntuación global de la escala de HAMD de la última semana representa una *remisión* (disminución del puntaje global la HAMD que alcanza puntuaciones de 7 o menos)
- Comparar la respuesta y la remisión encontradas en los grupos de EMTr activa y Sham, y estimar si dichas diferencias son estadísticamente significativas
- Comparar las diferencias específicas encontradas en los síntomas depresivos residuales desglosados en los grupos de EMTr y sham, y estimar si dichas diferencias son estadísticamente significativas

VIII. MÉTODO

Debido a que en el presente estudio fue necesario reclutar primero una muestra específica bajo estrictos criterios de inclusión (Población con diagnóstico de TDM con síntomas residuales) y posteriormente se realizó en los pacientes seleccionados la aplicación de una maniobra aleatorizada, la cual fue ciega para los pacientes y para los evaluadores, el presente estudio está dividido en dos fases: Una de *selección* y otra de *ensayo clínico aleatorizado*. Cabe aclarar que el presente estudio fue aprobado por los Comités de Ética y Científico del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”.

VIII.1 PRIMERA FASE: SELECCIÓN DE SUJETOS

A) CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes subsecuentes y con número de expediente en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”
- Pacientes de ambos sexos
- Edad de 18 a 60 años
- Con diagnóstico de TDM unipolar con último EDM en remisión parcial
- Que estén llevando un tratamiento antidepressivo tomado por lo menos a dosis mínimas recomendadas, con apego regular y durante al menos 6 semanas previas a la evaluación basal
- Que al momento de la evaluación basal tuvieran una puntuación en la HAMD de 8 a 18 puntos (Definición operativa de Síntomas Residuales)
- Que aceptaran firmar hoja de consentimiento informado.

B) CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de TDM con episodio sindromático activo

- Pacientes con Comorbilidad en Eje I de cualquier otra entidad (Incluyendo Trastornos Afectivos Crónicos, Trastornos Afectivos Bipolares, Trastornos Alimentarios, Trastornos por Sustancias, Trastornos Psicóticos)
- Pacientes que estén tomando otros psicofármacos además de los antidepresivos
- Pacientes sin apego al tratamiento, con apego irregular o dudoso
- Pacientes con cualquier tipo de enfermedad médica o neurológica
- Pacientes con cualquier tipo de alteraciones en el Electroencefalograma, especialmente si se documentaron fenómenos paroxísticos.
- Pacientes con marcapasos u objetos metálicos intracraneales (Grapas, esquirlas, etc.)
- Mujeres embarazadas.

C) CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no completen el estudio por presentar efectos secundarios
- Pacientes que deseen abandonar el estudio por voluntad propia.
- Pacientes que presentes recaída depresiva

D) METODO DE SELECCIÓN Y RECLUTAMIENTO

Se seleccionaron los sujetos que cumplieron con la definición operativa de los síntomas depresivos residuales (V. anteriormente) durante el período de Marzo de 2004 a Septiembre de 2006. La mayoría de los candidatos se detectaron tras haber acudido al servicio de urgencias del INPRF (Sujetos cuyo motivo de consulta de urgencias era algún problema relacionado con la remisión incompleta de un tratamiento antidepresivo previamente establecido). El resto fueron pacientes referidos por su Médico Tratante en la Consulta Externa de la División de Servicios Clínicos del INPRF. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Etica en Investigación y por el Comité de la Investigación Científica del INPRF.

Al identificarse un paciente como posible sujeto del estudio, se le realizó una escala inicial de HAMD, la cual si puntuaba de 8 a 18 puntos se

consideraba como paciente con probable diagnóstico de TDM con síntomas residuales, con lo que se le invitaba a continuar en una serie de entrevistas. Los pacientes que se rehusaron a participar fueron excluidos del estudio.

Los pacientes interesados en ingresar al estudio fueron sometidos a una valoración inicial exhaustiva en la que se interrogó Historia Clínica Completa, Prueba MINI, fecha de inicio del último episodio depresivo, tratamiento más recientemente utilizado, tiempo del tratamiento antidepresivo actual, dosis y apego al tratamiento farmacológico actual, comorbilidad con otros padecimientos psiquiátricos, de personalidad y/o médicos. Se aplicaron además de la HAMD, escalas de HAMA y BDI basales. Se solicitó perfil completo de laboratorio, que incluía Biometría Hemática, Química Sanguínea y Perfil Tiroideo Básico. Los pacientes con enfermedad médica o neurológica grave fueron excluidos del estudio. Se solicitó además un EEG con activación, el cual si contaba con cualquier dato de de anormalidad, ocasionaba la exclusión del paciente del estudio.

Los sujetos que cumplieron con todos los criterios anteriores, firmaron una hoja de consentimiento informado para poder ingresar a la siguiente fase del estudio y recibir el tratamiento de EMTr activa o simulada. Los pacientes que se negaron a firmar hoja de consentimiento fueron excluidos del estudio. Todos y cada uno de los criterios de inclusión mencionados se manejaron como seriados, con el objetivo de crear una población con el diagnóstico de depresión residual con el menor sesgo posible.

VIII.2 SEGUNDA FASE: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO

A) ALEATORIZACION

Los sujetos que entraron a la segunda fase del estudio fueron aleatorizados con método de computadora, y asignados a dos grupos diferentes:

1.- Grupo Experimental, Maniobra Activa o Grupo EMTr

2.- Grupo Control, Maniobra Simulada o Placebo, o Grupo Sham.

B) PROCEDIMIENTO DE APLICACIÓN DE MANIOBRA

La estimulación magnética transcraneal se aplicó con un estimulador rápido Dantec Magpro, el cual se encuentra en una oficina destinada para aplicar EMTr, situada en el 5º. Piso del edificio de Especialidades del INPRF. El estimulador está equipado con una bobina en forma de 8, de 50 mm de diámetro interno. Las sesiones de estimulación se realizaron en un área con el equipo y personal necesarios para atender cualquier evento convulsivo que se pudiera presentar. Se disponía de una hoja de registro de EMTr realizada ex profeso, en la que 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. Al principio de cada sesión de estimulación se estableció el Umbral Motor (UM) en cada paciente con el método visual, estimulando la región motora primaria izquierda (M1) con pulsos simples. Posteriormente se localizó la Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda. El método para localizar dichos puntos fue como sigue (Ver figura 8):

1.- Se identificó el punto "A", que corresponde al vértex, que es el punto de cruce entre la línea sagital media y la línea coronal que cruza a nivel de la apófisis mastoides

2.- Se identificó el punto "B", que se traza 5 cm a la izquierda del vértex, siguiendo la trayectoria de la línea coronal. Este es un punto de referencia y no es un punto de estimulación.

3.- Se identificó el punto "C", trazado 2 cm anteriores al punto "B" siguiendo la trayectoria de la línea parasagital. El punto "B" se considera como el área motora primaria (M1). En algunos pacientes dicho procedimiento no provocó movimientos en el pulgar abductor contralateral, por lo que se tuvo que buscar el área motora primaria con pulsos aleatorios en la región frontoparietal hasta observar la mejor

respuesta motora; cuando ésta se encontraba se identificaba como el punto “C”, el cual además de ser punto de estimulación es punto de referencia para localización del punto “D”.

4.- Se identificó el punto “D” 5 centímetros anteriores al punto “C” siguiendo la trayectoria de la línea parasagital. El punto “D” se identifica como la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CDLPF izquierda), y es el punto donde se aplica la EMTr.

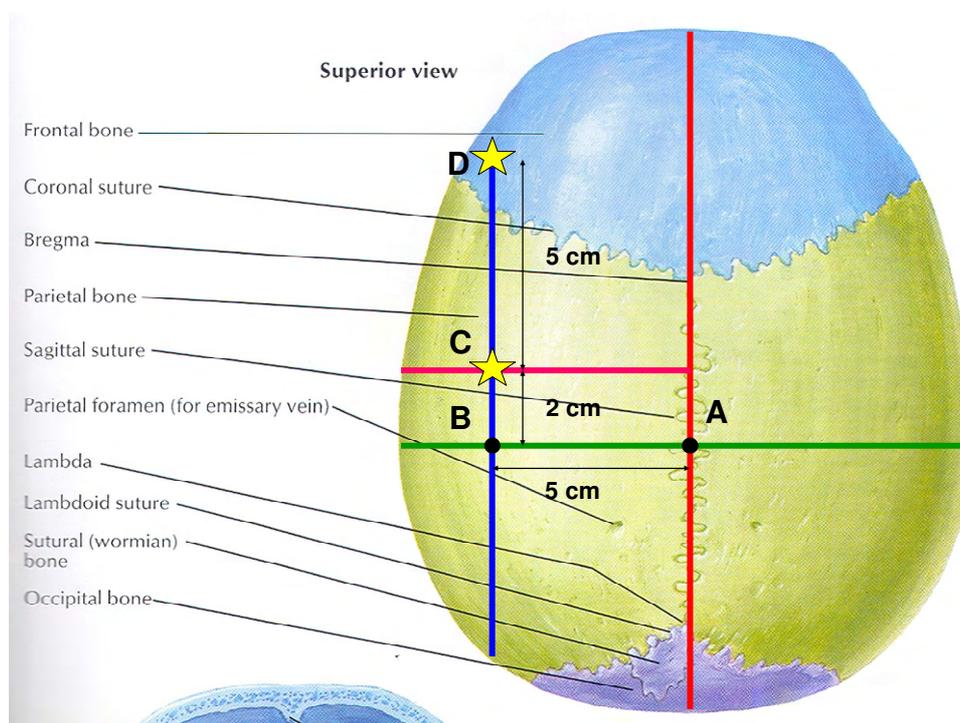


Fig. 8 Superficie del cráneo que muestra la topografía de los puntos clave de referencia y estimulación para la aplicación de la de EMTr. A) Corresponde al Vértex, que es la cruce de la línea mediosagital y la línea coronal que pasa por la apófisis mastoides, no vista en éste plano; B) Corresponde al punto 5 cm a la izquierda del vértex, siguiendo la línea coronal; C) Corresponde al sitio de estimulación simple de la corteza motora primaria para calcular el Umbral Motor; D) Corresponde a la Corteza prefrontal Dorsolateral Izquierda, sitio donde se aplica la EMTr y que tiene amplia documentación de eficacia antidepressiva. Los puntos representan intersecciones para referencia topográfica. Las estrellas representan sitios de aplicación de estimulación magnética transcraneal. Tomado de George et al, 1995 (Referencia No. 9)

Cabe aclarar que la estimulación del punto “C” (Corteza del área motora primaria o M1) fue una *estimulación magnética de pulso simple*, y tenía como objetivo cuantificar el UM de cada paciente al principio de cada sesión de estimulación. La cuantificación del UM fue de acuerdo al procedimiento descrito en el capítulo II. La estimulación del punto “D” (Corteza prefrontal dorsolateral izquierda)

fue una *estimulación magnética repetitiva*, y tenía como objetivo realizar la maniobra con efecto antidepresivo, ya sea activa o simulada.

Los patrones de EMTr sobre la CPDLI tuvieron las características reportadas en los estudios cuyos resultados lanzaron técnicas antidepresivas eficaces y seguras, mencionadas previamente en nuestro marco teórico. Cada sesión de EMTr consistió en la aplicación de 30 trenes de 10 segundos de duración, separados por pausas intertren de 10 segundos de duración, aplicados a 5 Hz de frecuencia. Se aplicaron tres sesiones semanales de estimulación (Lunes, Miércoles y Viernes) durante tres semanas. (Total de 9 sesiones de estimulación).

La Maniobra activa (EMTr) consistió en colocar la bobina sobre la CPDLI (o el punto "D") a 0° respecto de la superficie del cráneo, de forma que el campo magnético emitido por la bobina estuviese dirigido hacia la corteza cerebral adyacente. La Maniobra simulada (Sham) se colocó en igualdad de condiciones pero a 45° sobre la superficie del cráneo, ocasionando que el campo magnético en realidad sea dirigido hacia fuera de la superficie craneal (estimulación "al aire"), lo cual impide que haya una estimulación real pero al presenciar el paciente todo el procedimiento de estimulación, se constituye una maniobra placebo.

La asignación aleatoria del tipo de maniobra utilizada fue ciega para los sujetos. El investigador principal fue el responsable de aplicar las 9 sesiones de EMTr o Sham a cada uno de los sujetos, por lo que no pudo ser ciego a la maniobra. Las evaluaciones clinimétricas semanales fueron realizadas por un psiquiatra experto en su aplicación, quien fue ciego al tratamiento de estimulación.

Durante el tiempo de estimulación, cada paciente continuó tomando el tratamiento antidepresivo que ya había sido indicado desde antes del ingreso al estudio, el cual se mantuvo sin modificación alguna en las dosis antidepresivas establecidas previamente; es decir que los pacientes recibieron como terapia adyuvante la EMTr sumada al tratamiento antidepresivo que ya tomaban desde antes y cuya respuesta había sido incompleta.

D) EVALUACION

Todas las evaluaciones fueron realizadas por psiquiatra experto ciego al tratamiento farmacológico, al de EMTr y a la maniobra realizada. Se realizó una evaluación basal al inicio del estudio (Durante la 1ª fase), aplicando las escalas de HAMD, HAMA y BDI. Se realizaron otras tres evaluaciones subsecuentes al final de la 1ª, 2ª y 3ª semana de estimulación (Al término de las sesiones 3ª, 6ª y 9ª de estimulación). Los resultados se vaciaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, para posteriormente proceder al análisis estadístico.

E) ANALISIS ESTADISTICO

a) Variables del estudio

- Variable independiente: Tratamiento con maniobra activa (EMTr) o maniobra placebo (Sham)

- Variables dependientes:
 - + Cambios en la puntuación de las escalas de HAMD, HAMA y BDI, respecto a los grupos y al tiempo
 - + Respuesta en los Síntomas Residuales
 - + Remisión en los Síntomas Residuales

b) Cálculo del tamaño de la muestra

De acuerdo con el metaanálisis de Burt y Cols **(13)**, en los estudios comparativos EMTr activa-Sham, el tamaño de efecto es de $d=0.62$; Considerando para éste estudio dicho tamaño de efecto, con error alfa de 0.05 y Potencia del 90%, se necesitará una muestra de 16 sujetos por grupo **(83)**, requiriendo entonces un total de $N=32$ sujetos, 16 del grupo EMTr y 16 del grupo Sham.

c) Pruebas estadísticas

- Variables sociodemográficas:
 - + Nominales: Frecuencia de Porcentaje
 - + Ordinales: Tendencia Central y Dispersión
- Análisis Comparativo:
 - + ANOVA de medidas repetidas: Para evaluar el efecto del tiempo y del grupo en la remisión de las puntuaciones de las escalas
 - + Chi cuadrada: Evaluar el efecto en la respuesta y en la remisión

F) DISEÑO DEL ESTUDIO

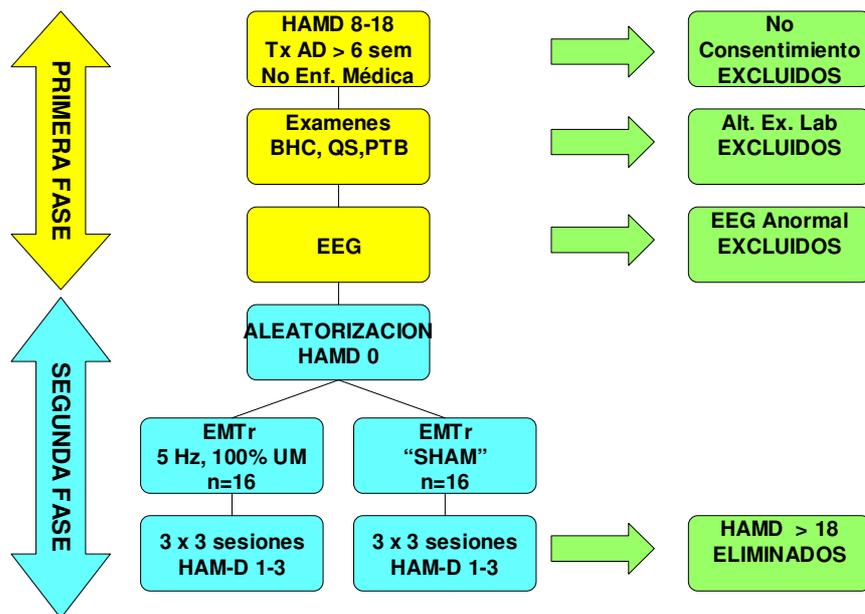


Fig. 9 Diseño del Estudio. Los pacientes con criterios para TDM con síntomas residuales, con tratamiento antidepresivo con dosis, apego e intervalos adecuados, con un mínimo de seis semanas de tratamiento, que aceptasen firmar consentimiento informado, sin alteraciones en el perfil básico de laboratorio, con EEG normal, fueron seleccionados en la primera fase; el resto fue excluido. En la segunda fase dicha población se asignó aleatoriamente en grupo experimental y control y se realizaron las evaluaciones clinimétricas semanales hasta el término. El ensayo clínico concluyó cuando se obtuvo el tamaño de muestra calculado de $n=32$ ($n=16$ para cada grupo) para a segunda fase del estudio, procediendo a analizar los resultados

XIX. RESULTADOS

XIX.1 RESULTADOS PRIMERA FASE

A) RESULTADOS DE LOS DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

Durante la primera fase del estudio, se llegaron a reclutar un total de 44 sujetos que cumplieron con todos los requisitos para TDM con síntomas residuales. La media de la edad fue de 43.25 ± 11.09 años, con un rango inferior de edad de 18 y superior de 60. La edad representa mayoría de adultos en edad productiva. A continuación se describe en una tabla el resto de las variables sociodemográficas del grupo.

Variable	n	%
GENERO		
Masculino	19	43.18%
Femenino	25	56.82%
ESTADO CIVIL		
Soltero	10	22.72%
Casado	24	54.54%
Divorciado	8	18.18%
Viudo	2	4.54%
OCUPACION		
Comerciante	11	25.80%
Docente	2	4.54%
Estudiante	1	2.28%
Hogar	20	45.45%
Obrero	5	11.37%
Desempleado	2	4.54%
Otros	3	6.82%
ESCOLARIDAD		
Analfabeta	1	2.27%
Primaria	4	9.09%
Secundaria	13	29.54%
Preparatoria	15	34.09%
Profesional	11	25.00%
Total	44	100%

Tabla 7. Resultados de las variables sociodemográficas de la muestra de los pacientes que cumplieron criterios para TDM con síntomas residuales. Se observa una mayor frecuencia en el sexo femenino, estado civil casado, principalmente dedicados al hogar y al comercio y con un nivel medio superior.

B) RESULTADOS DE LAS CARACTERISTICAS DEL ULTIMO EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

a) Descripción del último Episodio Depresivo Mayor

Se interrogó el número total de episodios depresivos presentados a lo largo de la vida. La media fue de 4.85 semanas. Algunos de los pacientes tuvieron importantes dificultades para definir ésta variable, y en otros casos no se pudo concretar una respuesta. La duración del EDM se calculó por el tiempo entre la fecha de inicio del último EDM y la fecha de la evaluación basal del estudio. La media fue de 36.68 semanas. Los rangos de la duración del último EDM fueron muy amplios, podría ser una manifestación de la importante heterogeneidad que ha sido documentada en muchos estudios longitudinales, los cuales fueron mencionados en el apartado del marco teórico.

La media de la duración del tratamiento antidepresivo en general es mucho mayor que la mínima recomendada (16.5 semanas; casi el triple de las 6 semanas que recomiendan muchos autores) Esto nos da la idea que la mayoría de los sujetos que presentaron síntomas residuales se encuentran en la fase de continuación y de mantenimiento. La recolección de éstas variables, en especial para la de Número de EDM presentados a lo largo de la vida, pudo tener un sesgo de memoria que es analizado en el capítulo destinado a la discusión.

Variable	Media	SD	Rango de valores
Número de EDM Presentados Durante la vida	4.85	4.30	1 – 17
Duración del Último EDM (semanas)	36.68	25.23	12 – 110
Tiempo tomando Tx antidepresivo Para último EDM (semanas)	16.50	11.37	7 – 72

Tabla 8. Características longitudinales y de tratamiento de los episodios depresivos mayores reportados por los sujetos..

b) Fármacos antidepresivos indicados en el último Episodio Depresivo Mayor

Tx AD	n	%	Media Dosis (mg/d)	SD Dosis	Media Duración Tx AD (Semanas)	SD Duración Tx AD (Semanas)
Duloxetina	2	4.54%	60.00		25.5	12.2
Fluoxetina	16	36.37%	28.75	12.04	17.25	16.36
Imipramina	3	6.82%	175.00	25.00	13.33	1.15
Paroxetina	7	15.90%	24.29	7.87	14.29	7.27
Maprotilina	1	2.27%	175.00		10	0
Sertralina	12	27.27%	66.67	24.62	15.83	6.06
Venlafaxina	3	0.82%	200.00	86.60	19.67	13.43

Tabla 9. Relación entre medicamentos, porcentaje de pacientes, dosis y duración del tratamiento antidepresivo tomado por los 44 sujetos que fueron seleccionados durante la primera fase del estudio. Se observa que la media de la dosis de todos los antidepresivos es superior a la dosis mínima recomendada de cada fármaco. Es notoria la mayor prescripción de los ISRS sobre los antidepresivos no-ISRS y tricíclicos. Tx AD = Tratamiento Antidepresivo. mg/d = dosis diaria en miligramos prescrita para cada paciente antes de entrar a la 2ª fase del estudio

La Fluoxetina demostró ser el fármaco más prescrito en los sujetos, seguido de la Sertralina y Paroxetina. Es notorio que la duloxetina y venlafaxina son los fármacos con mayor tiempo de duración, lo cual podría ser explicado debido a que son los fármacos que más se asocian a mayor potencia antidepresiva en relación con los ISRS, y suelen ser usados por mayor tiempo en fases de continuación y mantenimiento. La fluoxetina, sertralina y paroxetina tienen también altas duraciones de tratamiento, pudiéndose aplicar la misma hipótesis. Tres de los cuatro pacientes que tomaban antidepresivos tricíclicos refirieron haber sido con motivo de ser de bajos recursos económicos, siendo inasequible para ellos poder llevar un tratamiento con un ISRS, por lo que su médico decidió prescribirles dicho fármaco.

D) PACIENTES ELIMINADOS DE LA PRIMERA FASE

De los 44 pacientes que fueron seleccionados durante la primera fase, se eliminaron 12 por tres diferentes razones, que a continuación se enuncian::

a) Sujetos que rechazaron ingresar al estudio aleatorizado (n=5)

5 pacientes se negaron a ingresar a la segunda fase del estudio. Tres de ellos confesaron tener miedo a la maniobra, a pesar de que se les explicó su seguridad y la oportunidad que podrían tener de mejorar. Dos de ellos confundían la EMTr con la TEC, y a pesar que se les explicó que no eran la misma maniobra, ratificaron su negativa de ingresar a la siguiente fase. Un paciente relató no tener tiempo de acudir a las sesiones, y uno no quiso explicar el motivo de su negativa.

b) Sujetos que presentaron anomalías de laboratorio (n=2)

2 pacientes mostraron alteraciones de hipotiroidismo secundario en los exámenes de laboratorio y gabinete solicitados, por lo que no pudieron ingresar a la segunda fase del estudio.

c) Sujetos que presentaron EEG anormal (n=5)

5 pacientes presentaron EEG con anomalías, los cuales reportaron paroxismos a nivel frontal y temporal (Cuya zona es precisamente la que se iba a estimular). Dichos pacientes tuvieron que ser eliminados debido al riesgo de inducción epiléptica y al sesgo metodológico que implicaría mezclar pacientes con trastornos afectivos secundarios a alguna causa médica.

De ésta manera, ingresaron a la 2ª fase del estudio un total de 32 sujetos, que es el tamaño de muestra esperado según lo previamente establecido en el apartado de análisis estadístico.

E) DESCRIPCION DE LOS SINTOMAS RESIDUALES REPORTADOS

a) Resultados globales de las escalas en estado basal

La media de la puntuación global de la HAMD al finalizar la 1ª fase del estudio fue de 14.44 ± 2.37 . Dicha puntuación global se sitúa dentro del rango

descrito en el marco teórico para la definición de síntomas residuales. Se tomaron también las medias de las puntuaciones globales de las escalas de HAMA y BDI, siendo 18.38 ± 4.95 la media de la puntuación global de la HAMA y 22.19 ± 7.69 la media y SD de la puntuación global del BDI. El desglose y análisis de la HAMD basal se reportará en los siguientes incisos. Será la única escala desglosada debido a que es el instrumento clinimétrico más importante y representativo de la muestra.

b) Resultados del desglose de los síntomas residuales de la HAMD basal

Uno de los objetivos de éste estudio fue describir en la medida de lo posible los síntomas residuales encontrados en la muestra. Como fue indicado en el marco teórico, la definición de síntomas residuales es muy simple si solamente nos fijamos en la escala global de la HAMD. La media de la puntuación global de la HAMD representa el grado de severidad de depresión presentado por la muestra, con lo cual podemos conocer el grado de respuesta y remisión global que tiene el episodio depresivo, pero desconocemos cuáles de todos los ítems contenidos en la HAMD son los más o menos implicados en la puntuación que condujo a dicha calificación global. Lo anterior podría ejemplificarse con dos pacientes que puntuaron 14 en la HAMD, pero uno tuvo más puntaje en ítems de síntomas afectivos y otro más puntaje en ítems de síntomas de ansiedad; aunque la puntuación global es igual, los síntomas depresivos residuales son totalmente diferentes.

Es por ello que mencionaremos la media de la puntuación de cada ítem, su respectiva SD, y el porcentaje que ocupa la puntuación de dicho ítem respecto de la media de la puntuación global. Volviendo a usar la media de la puntuación de cada ítem, se calculará el porcentaje que representa para el total de la muestra ($n=44$; 100%).

Con respecto a la distribución, se muestra que hay una mayor proporción de puntuación en el ítem No. 1 (Animo deprimido con un 11.5% de la media global). Los siguientes ítems que representaron mayor porcentaje de la muestra fueron el ítem No. 7 (Disminución en el nivel de energía en el trabajo y las actividades con un 8.9% de la media global), y el ítem No. 8 (Lentitud en movimientos y en pensamientos, representando también un 8.9% de la media global). Los siguientes

son el ítem No. 4 (insomnio inicial) y el ítem No. 2 (Sentimientos de culpa). A continuación se muestra la tabla con los resultados desglosados de las medias.

Item No.	Síntoma	Media	SD	%
1	Animo Deprimido	1.66	0.78	11.5%
2	Sentimientos de Culpa	1.16	0.77	8.0%
3	Suicidio	0.81	0.59	5.6%
4	Insomnio Inicial	1.19	0.75	8.2%
5	Insomnio Intermedio	0.88	1.12	6.0%
6	Insomnio Tardío	1.16	0.54	8.0%
7	Trabajo y Actividades	1.28	1.02	8.9%
8	Lentitud	1.28	0.68	8.9%
9	Agitación	0.81	0.66	5.6%
10	Ansiedad Psíquica	0.9	0.81	6.3%
11	Ansiedad Somática	0.59	0.62	4.1%
12	Síntomas Somáticos Gastrointestinales	0.5	0.73	3.5%
13	Síntomas Somáticos Generales	0.63	0.74	4.4%
14	Síntomas Genitales	0.5	0.51	3.5%
15	Hipocondriasis	0.09	0.61	0.6%
16	Pérdida de Peso	0.91	0.59	6.4%
17	Insight	0.09	0.3	0.6%
	TOTAL	14.44	2.37	100%

Tabla 10. Distribución porcentual de los síntomas residuales encontrados al principio del estudio, tomando en cuenta que el 100% es la media de 14.44. Se observa que el ánimo deprimido es el síntoma más prevalente, en la muestra, seguido de la disminución en la energía en el trabajo y las actividades. Los ítems relacionados con la ansiedad presentan una frecuencia relativamente menor.

A continuación se reportarán los resultados de la 2ª fase del estudio, que consiste en la aplicación de la maniobra experimental (EMTr vs. Sham) sobre la muestra descrita, para analizar los cambios en los síntomas residuales.

XIX.2 RESULTADOS SEGUNDA FASE

A) RESULTADOS DE LA ALEATORIZACION

Cada uno de los pacientes fue asignado a un grupo de tratamiento a su ingreso a la 2ª fase del estudio, permaneciendo ciegos al grupo asignado. Los pacientes fueron aleatorizados, asignándose n=16 para el grupo EMTr y n=16 para el grupo Sham, ingresando al ensayo clínico aleatorizado y a recibir las respectivas maniobras. A medida que iba surgiendo un paciente con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para ingresar a ésta fase, se determinaba su asignación aleatoria y se programaba para iniciar las sesiones de estimulación lo más pronto posible.

El reclutamiento de los pacientes fue más complicado y tardado de lo que nos pareció en un principio, ya que los criterios de inclusión y exclusión para ingresar a la 2ª fase fueron muy estrictos; afortunadamente la importante afluencia de pacientes por el servicio de urgencias de todos los diagnósticos psicopatológicos nos ayudó a concentrar la muestra, ayudándonos también las referencias de algunos médicos residentes y adscritos de la consulta externa. La muestra total de n=32 se logró concentrar en un período de más de dos años.

Tras la asignación aleatoria, y antes de iniciar la primera sesión de estimulación se le realizó a cada paciente una batería clinimétrica basal, consistente en HAMD, HAMA y BDI. Para efectos de abreviación, las escalas basales serán simbolizadas con su abreviación y un "0" al final de dicha abreviación; para las escalas realizadas al final de la primera, segunda y tercera semana se les agregará un "1", "2" o "3" al final de la abreviación, respectivamente. Como ejemplo, para simbolizar la HAMD basal la llamaremos "HAMD0" y para simbolizar el Inventario de Depresión de Beck de la segunda semana se le abreviará "BDI2". A continuación mostraremos una tabla con las puntuaciones globales tanto de la muestra general (Mencionada anteriormente) como por grupos EMTr y Sham. Debido a que las medias de cada grupo figuran en valores similares pero no iguales, se procedió a hacer análisis estadístico para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas.

Escala	Media Global (n=32)	SD	Media EMTr (n=16)	SD	Media Sham (n=16)	SD
HAMD₀	14.44	2.37	13.94	2.54	14.94	2.14
HAMA₀	18.38	4.95	17.69	4.95	19.06	5.01
BDI₀	22.19	7.69	20.19	6.55	24.19	8.4

Tabla 11. Valores basales de las escalas de Hamilton de depresión, Hamilton de Ansiedad e Inventario de depresión de Beck (HAMD₀, HAMA₀ y BDI₀) inmediatamente antes de iniciar las maniobras de estimulación. La media global de la HAMD₀ está dentro del rango operativo de síntomas depresivos residuales (8-18 puntos). Al comparar las medias basales por grupo, se observa una relativa mayor puntuación en las escalas basales del grupo control frente al experimental, especialmente en el BDI. Sin embargo también se observa mayor dispersión en la SD en el grupo control.

B) RESULTADOS DE LAS MANIOBRAS DE ESTIMULACION

Todos los pacientes completaron las 9 sesiones de estimulación y las 12 evaluaciones clinimétricas del estudio. Tres de los pacientes que recibieron EMTr reportaron ligero dolor durante la estimulación en la zona a estimular, sin más alteraciones. No se reportaron incidentes o efectos adversos mayores durante la estimulación. Los pacientes reportaron buena tolerancia al tratamiento, inclusive los que recibieron EMTr. Se observaron cambios en ambos grupos, en los que las puntuaciones globales tendían a disminuir a medida que pasaba el tiempo.

Se mencionará a continuación los resultados de las escalas globales de HAMD, HAMA y BDI, desde la basal hasta la tercera semana, para cada uno de los grupos. Describiremos primero los resultados para el 100% de la muestra de la 2ª fase (n=32), y posteriormente describiremos los resultados de la muestra tras excluir a 4 pacientes, 2 del grupo experimental y 2 del grupo control, cuyos resultados fueron muy disparados respecto del resto de la muestra.

a) Resultados globales de las maniobras en la muestra original (n=32)

Escala	Maniobra	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 3	p
HAMD	EMTr	13.94 ± 2.54	11.56 ± 3.41	9.56 ± 6.3	6.88 ± 6.81	0.375 ¹
	Sham	14.94 ± 2.14	15.25 ± 7.13	11.87 ± 5.81	10.38 ± 5.91	0.102 ²
HAMA	EMTr	17.69 ± 4.95	14.19 ± 7.09	8.81 ± 4.64	8.13 ± 6.46	0.195 ¹
	Sham	19.06 ± 5.01	13.09 ± 5.65	13.00 ± 7.39	13.31 ± 8.1	0.082 ²
BDI	EMTr	20.19 ± 6.55	17.31 ± 4.73	12.81 ± 7.41	8.45 ± 7.71	0.21 ¹
	Sham	24.19 ± 8.4	18.69 ± 9.57	17.25 ± 11.29	14.94 ± 10.74	0.149 ²

Tabla 12. Resultados de las medias y desviaciones estándar de las puntuaciones globales de las tres escalas en estado basal y al final de la primera, segunda y tercera semanas de estimulación. Se observa que las medias tienden a la disminución en ambos grupos. Se apreciaron diferencias mayores en el grupo que recibió EMTr aunque no fueron estadísticamente significativas

¹ Significancia por efecto del tiempo

² Singinificancia por efecto de la maniobra

Como se observa en la tabla 13, ambos grupos disminuyeron en la puntuación global de las tres escalas. Se aprecia una mayor disminución en el grupo que recibió EMTr en comparación con la estimulación simulada. Aunque sí se encontraron diferencias, éstas no fueron significativas, tanto para el efecto del tiempo como de la maniobra. La tabla 14 resume los resultados de estadística inferencial practicada para ésta muestra.

	df	χ^2	F	P
HAMD _{tiempo}	2.13	17.39	1.008	0.375
HAMD _{maniobra}	1	55.12	2.85	0.102
HAMA _{tiempo}	2.25	32.95	1.659	0.195
HAMA _{maniobra}	1	83.689	3.235	0.082
BDI _{tiempo}	1.696	55.98	1.624	0.189
BDI _{maniobra}	1	128	2.189	0.149

Tabla 13. Medidas de estadística inferencial resultantes del efecto de la maniobra de la EMTr activa frente a la maniobra placebo, tanto para efecto del tiempo como del efecto de la maniobra. Se observan diferencias no significativas en todos los rubros.

El análisis individual mostró resultados importantes. Dos pacientes dentro del grupo EMTr o maniobra activa, presentaron empeoramiento franco de la sintomatología, y de escalas 15 y 17 basales, calificaron en las siguientes mediciones en puntuaciones progresivamente mayores, llegando ambos a puntuar en 23 en la tercera semana. Dicha puntuación constituye un EDM activo, que es un

criterio de eliminación. Por éste motivo, se sacó del estudio a éstos dos sujetos y se volvió a proceder a realizar un análisis estadístico, para observar la respuesta encontrada con la nueva muestra.

Por otro lado, en el grupo Sham dos sujetos presentaron datos de remisión extrema, al grado de puntuar en la HAMD valores de 0 y 1. Se consideró que ésta remisión tan intensa bien podría tratarse de un efecto intensificado por dichos pacientes al final del ensayo clínico, y con mucha más razón al haber recibido la maniobra placebo. De la misma manera como se eliminaron dos pacientes en el grupo experimental con puntuaciones disparadas respecto de la mayoría de su grupo, se determinó eliminar éstos dos pacientes del grupo control, por posible “respuesta exagerada”. A continuación se describirán los resultados encontrados con la muestra “corregida”, consistente en 14 sujetos del grupo EMTr activa y 14 sujetos del grupo Sham.

b) Resultados globales de las maniobras en la muestra corregida (n=28)

Se realizaron las mismas pruebas inferenciales realizadas en el apartado anterior, con el objetivo de determinar cuál era la significancia estadística de la muestra al extraer de la muestra los 4 sujetos con resultados altamente dispersos respecto del resto de la muestra. La tabla 15 resume dichos resultados.

		Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 3	p
HAMD	EMTr	13.64 ± 2.56	11.29± 3.52	7.36 ± 1.98	4.57 ± 2.79	0.002* ¹
	Sham	15.21± 2.01	16.79 ± 6.17	13.36± 4.56	11.79 ± 4.81	<0.0001* ²
HAMA	EMTr	17.93 ± 5.21	11.7 ± 3.79	7.21 ± 1.67	6.71 ± 5.51	0.003* ¹
	Sham	19.71 ± 4.34	15.86 ± 6.14	14.71 ± 6.14	15.21 ± 6.67	0.002* ²
BDI	EMTr	19 ± 6.04	16.43 ± 4.26	10.86 ± 4.9	6.71 ± 5.03	0.079 ¹
	Sham	25.29 ± 8.24	20.57 ± 8.66	19.57 ± 10.03	17.07 ± 9.68	0.006* ²

Tabla 14. Relación entre las medias y las desviaciones estándar de las puntuaciones globales de las escalas de HAMD, HAMA y BDI, con la muestra corregida (n=28), en la que se excluyeron los 4 sujetos por las razones explicadas en el texto. Se observa nuevamente un patrón de disminución gradual en los grupos, en ésta ocasión si se encontraron diferencias significativas en todos los rubros, a excepción de la significancia por tiempo en el BDI. Se observa una especial significancia en el efecto de la maniobra en la puntuación de la HAMD.

* Significancia estadística

¹ Significancia por efecto del tiempo

² Significancia por efecto de la maniobra

Los resultados reportados en la tabla 14 se muestran estadísticamente significativos dentro de la muestra corregida. A continuación desglosamos las medidas de estadística inferencial asociadas a dicho resultado.

	df	χ^2	F	P
HAMD _{tiempo}	2.29	54.67	6.217	0.002*
HAMD _{maniobra}	1	180.03	19.15	<0.0001**
HAMA _{tiempo}	2.35	85.227	5.749	0.003*
HAMA _{maniobra}	1	210.3	12.04	0.002*
BDI _{tiempo}	1.537	101.65	2.909	0.079§
BDI _{maniobra}	1	380.73	9.127	0.006*

Tabla 15. Medidas de estadística inferencial resultantes del efecto de la maniobra de la EMTr activa frente a la estimulación Sham o Placebo, tanto por efecto del tiempo como por efecto entre la maniobra, en la población corregida de n=28. Se observan medidas de significancia estadística en todos los rubros a excepción del efecto del tiempo en el BDI

* Significancia estadística
 ** Alta significancia estadística
 § Tendencia no significativa

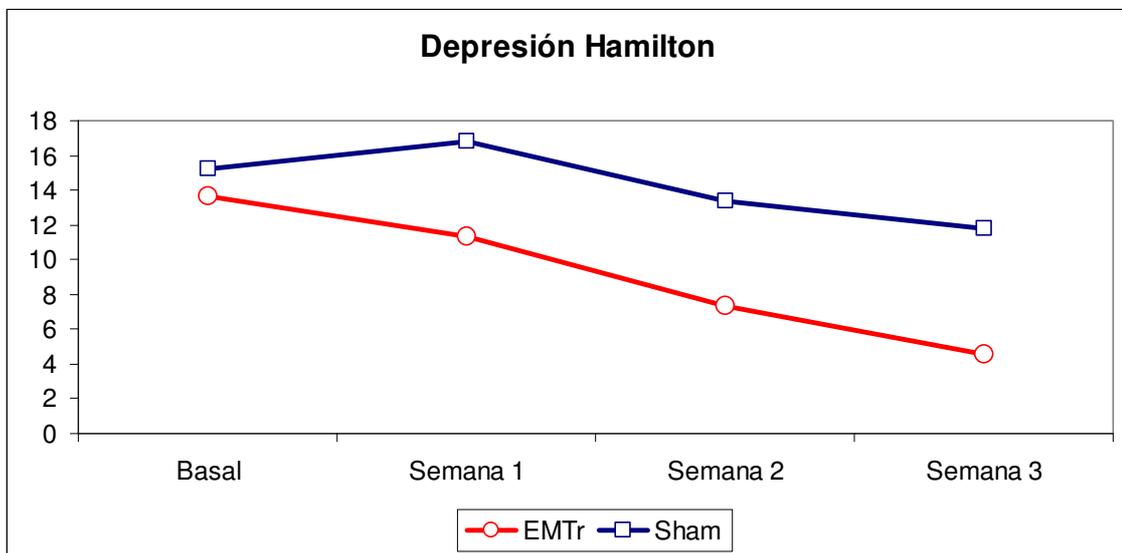


Fig. 10. Gráfica que representa las puntuaciones globales de la escala de HAMD en la muestra corregida del estudio. Se observan disminución progresiva de la puntuación en ambos grupos, siendo notoriamente mayor y estadísticamente significativa en el grupo que recibió EMTr.

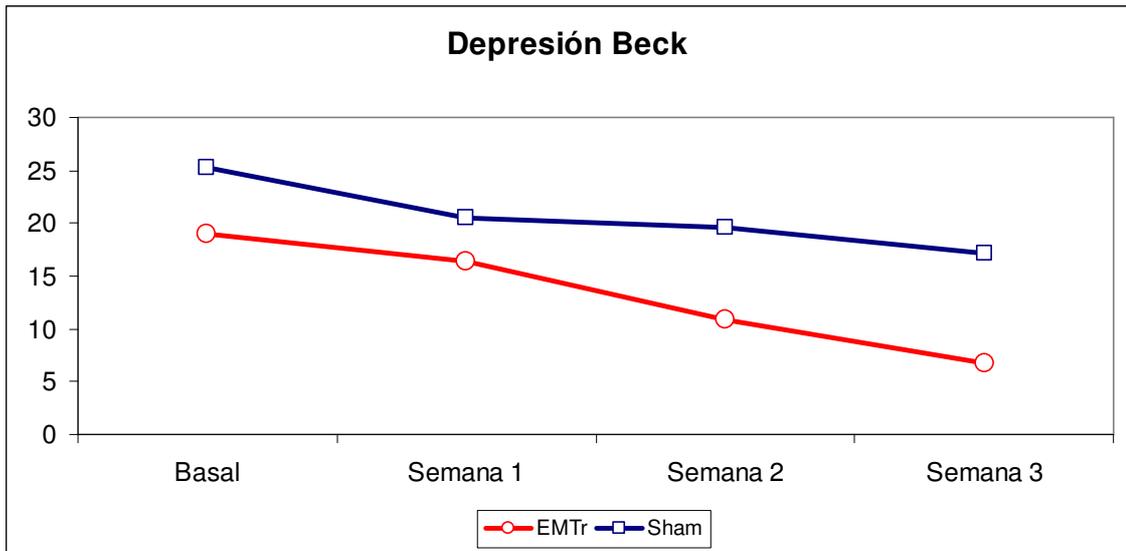


Fig. 12 Gráfica que esquematiza los resultados del Inventario de Depresión de Beck por grupo. Se observó también una mejoría progresiva en ambos grupos, mayor en el grupo que recibió EMTr, la cual fue significativa por el efecto de la maniobra, no así por el efecto del tiempo.

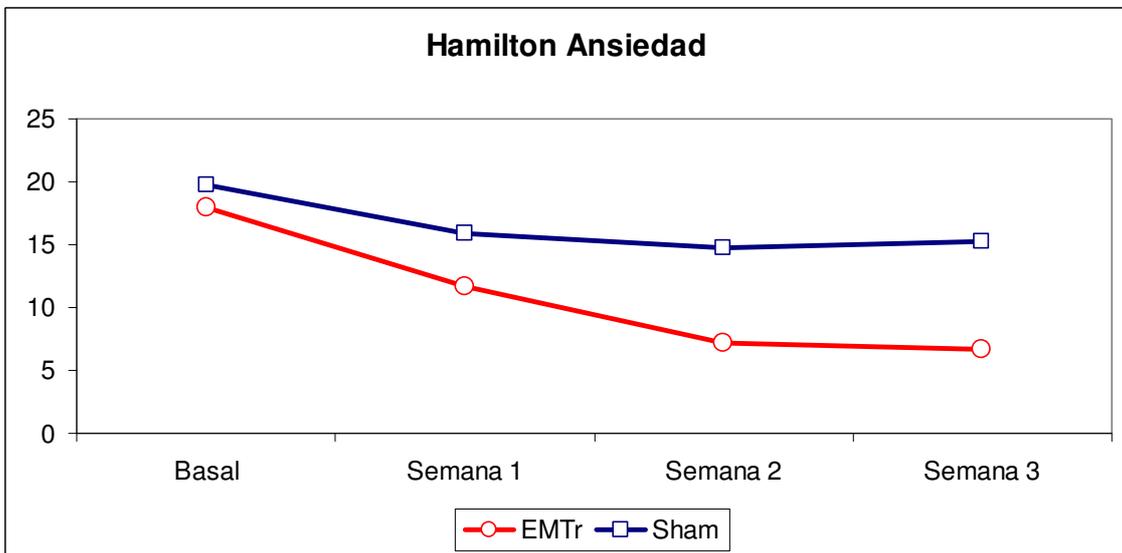


Fig. 13 Gráfica que esquematiza los resultados de la escala de Hamilton para Ansiedad. Se observa una mejoría progresiva en las puntuaciones del grupo que recibió EMTr, no siendo así en el grupo que recibió estimulación simulada, en el cual parece dejar de haber respuesta aparente a partir de la 1ª semana.

c) Resultados globales en los criterios de Respuesta

Tomando en cuenta la definición operativa de respuesta farmacológica para un episodio depresivo mayor activo, se decidió tomar el mismo criterio de respuesta para los síntomas depresivos residuales, es decir, se consideraría que la maniobra aplicada tuvo una respuesta si la puntuación global de la HAMD disminuyó 50% o más al final del estudio, con respecto a sus valores basales. Para definir la respuesta utilizamos exclusivamente las puntuaciones globales basales de la HAMD (HAMD₀) y de la HAMD final (HAMD₃) y comparamos la última con la primera para saber el grado de respuesta encontrado, en donde se calculó para cada sujeto el porcentaje de disminución en la HAMD₃ respecto de la HAMD₀. Es importante recordar que la respuesta es inversamente proporcional al grado de disminución de las escalas y directamente proporcional al grado de mejoría, por lo que no se deben confundir los valores negativos o positivos de la remisión. Los valores positivos son un reflejo de disminución de la puntuación global de la HAMD o una mejoría, y los valores negativos son un reflejo de aumento de la puntuación global de la HAMD o un empeoramiento.

Los mayores porcentajes de respuesta negativa se observaron en los 2 pacientes del grupo EMTr los cuales fueron de -53.5% y -35.3%; recordamos que éstos pacientes fueron eliminados del estudio por resultados disparados respecto del resto de la muestra. No se presentaron índices de respuesta negativa en el resto de pacientes del grupo que recibió EMTr. En el grupo Sham se observaron porcentajes leves de respuesta negativa, presentándose en 4 sujetos de dicho grupo, cuyo rango fue de -14.3% a -6.3%.

Se observaron porcentajes de respuesta mayores en el grupo que recibió EMTr en comparación con el grupo Sham; de igual manera se encontraron porcentajes menores de ausencia de respuesta (Porcentajes de respuesta menor al 50%) en el grupo que recibió EMTr en comparación con el grupo Sham.

Si analizamos la distribución porcentual de pacientes que tuvieron criterios de respuesta frente a los que no la tuvieron, encontraremos también resultados relevantes. Como es de esperarse, la mayoría de los pacientes respondedores (es

decir, con mejoría clínicométrica mayor al 50%) se encontraron en el grupo que recibió EMTr, y la mayor parte de los pacientes no respondedores se encontraron en el grupo sham. La distribución porcentual se describe en la tabla 16.

	EMTr	Sham	χ^2	P	df
Sin Respuesta	n = 3 (21.4%)	n = 10 (71.4%)	7.36	0.008	1
Con Respuesta	n = 11 (78.6%)	n = 4 (28.6%)			
TOTAL	n = 14 (100%)	n = 14 (100%)			

Tabla 16. Porcentaje de pacientes que cumplieron criterios de respuesta antidepresiva por grupos. Se observa mayor proporción de sujetos con criterios de respuesta en el grupo EMTr comparados con el grupo sham. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Nos ha quedado claro que los criterios de respuesta fueron cubiertos en mayor medida por el grupo que recibió EMTr en comparación con el grupo que recibió estimulación simulada, tanto en el grado de mejoría presentada como en la distribución porcentual de los pacientes. Sin embargo, es importante recordar que la respuesta es un criterio porcentual y relativo, que no nos da una idea completa de la eficacia de una terapia antidepresiva, por lo que es importante considerar también los criterios de remisión antidepresiva.

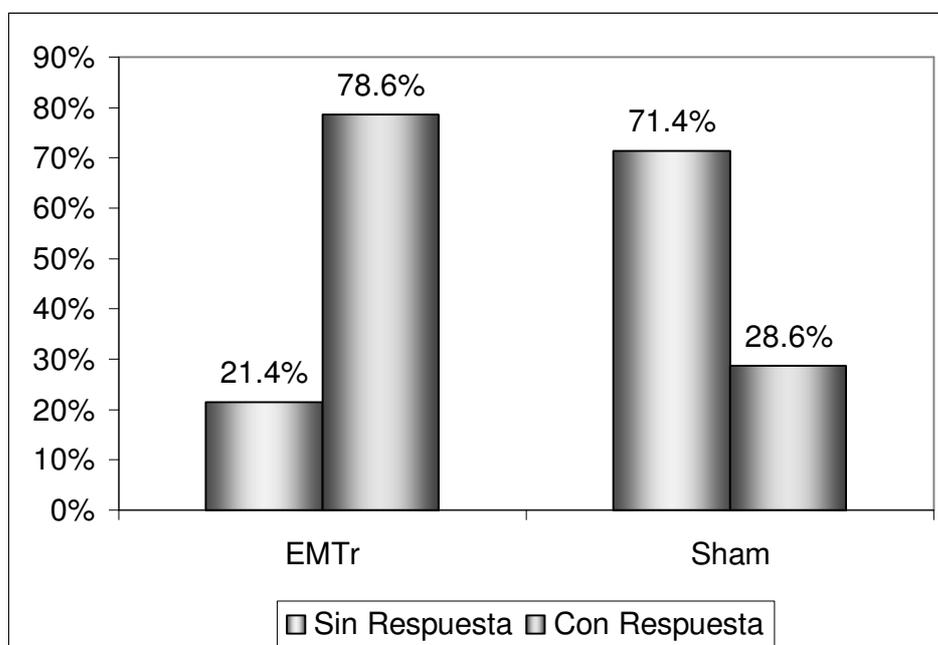


Fig. 14 Gráfica que esquematiza los resultados de la distribución porcentual de los pacientes que cumplieron criterios de respuesta por grupos. La notoria diferencia es estadísticamente significativa como fue expuesto en la tabla 16.

d) Resultados globales en los criterios de remisión

La remisión fue también un criterio que se encontró con mayor frecuencia en el grupo que recibió EMTr. Desde la comparación simple de las medias de la escala de HAMD al final del ensayo clínico, se pueden observar las medidas de remisión. Las medias de las puntuaciones de la escala de HAMD reportadas al final de la tercera semana del estudio (HAMD₃) fueron **4.57** para el grupo que recibió *EMTr*, mientras que la media de la escala de HAMD₃ para el grupo que recibió estimulación simulada o *Sham* fue de **11.79**. Con sólo éstas cifras podemos dar por hecho que el grupo que recibió EMTr logró cambiar su definición operativa de remisión parcial a remisión total, ya que la media del grupo que recibió EMTr se encuentra fuera del rango propuesto para la definición de síntomas residuales (Puntuación menor a 7 en la HAMD final). Sin embargo la media observada en el grupo Sham continúa dentro del rango de la definición operacional de los síntomas depresivos residuales (Ya que dicho rango abarca las puntuaciones de 8 a 18 puntos). Aunque hubo una mejoría asociada al efecto placebo (Ya que se encontró una diferencia entre la puntuación de la escala de HAMD basal de 15.21 en comparación con la respuesta final de 11.79, implicando una mejoría de 3.42 puntos así como un porcentaje de respuesta anteriormente descrita de 23.03%), dicha mejoría no fue suficiente para colocar al grupo Sham en una definición diferente a la original, permaneciendo en la categoría de síntomas depresivos residuales, situación que sí ocurrió para el grupo que recibió EMTr activa.

	EMTr	Sham	χ^2	P	df
Sin Remisión	n = 2 (14.29%)	n = 10 (71.42%)	8.02	0.004	1
Con remisión	n = 12 (85.71%)	n = 4 (28.57%)			
TOTAL	n = 14 (100%)	n = 14 (100%)			

Tabla 17. Distribución porcentual de los sujetos que cumplieron con criterios de remisión (Disminución en la puntuación global de la escala de HAMD a < de 7 puntos). Se observan diferencias significativas en los sujetos con criterios de remisión en el grupo EMTr respecto al Sham, y mayor distribución de los sujetos que no respondieron en el grupo Sham respecto del grupo que recibió EMTr.

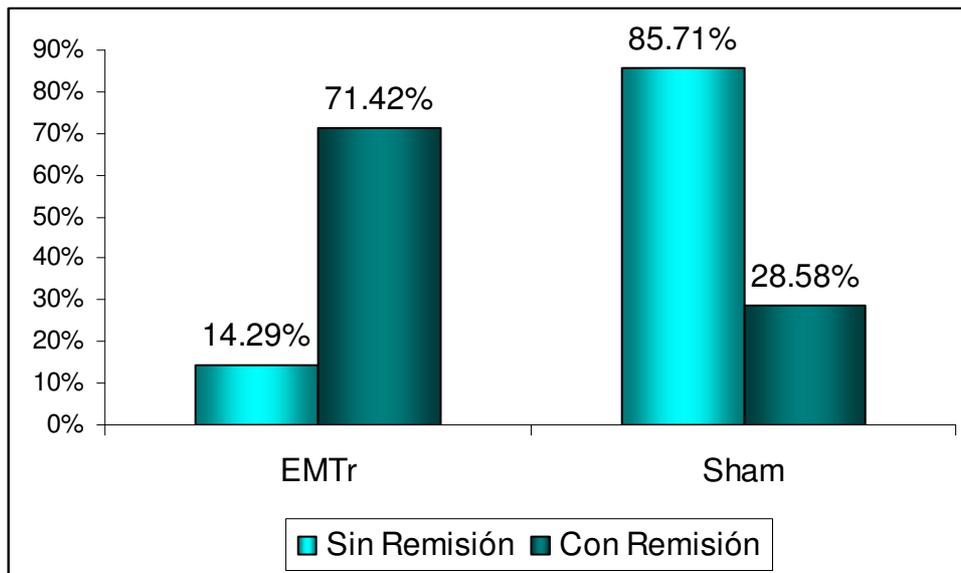


Fig. 15 Gráfica que esquematiza la distribución porcentual de los pacientes que cumplieron con los criterios para remisión. Se observa también una mayor proporción de pacientes que cumplieron criterios para remisión en el grupo que recibió EMTr activa en comparación con el grupo que recibió estimulación simulada. Las diferencias fueron significativas.

e) Resultados desglosados ítem por ítem de la HAMD

Los autores de éste estudio decidimos analizar no solamente los criterios de respuesta y remisión, que como ya lo hemos explicado antes, son conceptos que implican el análisis de la puntuación global de la escala de la HAMD, sino además analizamos los cambios de cada uno de los 17 ítems de la HAMD, la media de la puntuación total para cada grupo al principio del estudio (Mediciones basales o HAMD₀), la media de la puntuación total para cada grupo al final del estudio (Mediciones finales o HAMD₃), las desviaciones estándar de cada una de las medias, y la significancia estadística del efecto de la maniobra aplicada (Ya sea por efecto del tiempo o por efecto de la maniobra aplicada (EMTr o Sham) a lo largo del tiempo. Para efectos de sintetizar la información así como facilitar su comprensión, se mostrarán primero unas tablas que muestran cada uno de los valores numéricos mencionados, y posteriormente se mostrarán unas gráficas que esquematizarán el efecto de cada maniobra sobre la puntuación de un síntoma específico.

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
1 <i>Animo Deprimido</i>	EMTr	Basal	1.714	1.139	0.000**	0.317
		Final	0.643	1.277		
	Sham	Basal	1.643	0.745		
		Final	1	0.784		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
2 <i>Sentimientos de Culpa</i>	EMTr	Basal	0.929	0.829	0.001**	0.025*
		Final	0.214	0.726		
	Sham	Basal	1.286	0.579		
		Final	1.143	0.77		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
3 <i>Suicidio</i>	EMTr	Basal	0.786	0.856	0.008**	0.095‡
		Final	0.214	0.619		
	Sham	Basal	0.929	0.403		
		Final	0.786	0.602		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
4 <i>Insomnio Inicial</i>	EMTr	Basal	1.214	0.802	0.000**	0.236
		Final	0.429	0.802		
	Sham	Basal	1.214	0.514		
		Final	0.786	0.975		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
5 <i>Insomnio Intermedio</i>	EMTr	Basal	0.643	0.745	0.077‡	0.65
		Final	0.286	0.497		
	Sham	Basal	1.357	0.469		
		Final	1.143	0.77		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
6 <i>Insomnio Terminal</i>	EMTr	Basal	1.143	0.663	0.000**	0.803
		Final	0.5	0.825		
	Sham	Basal	1.286	0.519		
		Final	0.714	0.726		

Tabla 18 (a). Resultados de las puntuaciones desglosadas de los 6 primeros ítems de la HAMD. Se encontró significancia estadística por efecto del tiempo en todos los ítems salvo el ítem No. 5, que presentó sólo tendencia estadística. Por efecto de la maniobra combinada con el tiempo se encontró diferencias significativas en el ítem No. 3 (Sentimientos de culpa) y una tendencia estadística en el ítem No. 2 (Suicidio)

‡ Tendencia estadística * Diferencia significativa ** Diferencia altamente significativa

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
7 <i>Trabajo y Actividades</i>	EMTr	Basal	1.643	1.008	0.003**	0.02*
		Final	0.643	0.997		
	Sham	Basal	0.929	0.663		
		Final	0.786	0.699		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
8 <i>Lentitud Psicomotriz</i>	EMTr	Basal	1.214	0.699	0.001**	0.24
		Final	0.5	0.514		
	Sham	Basal	1.429	0.519		
		Final	1.071	0.616		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
9 <i>Agitación</i>	EMTr	Basal	0.714	0.469	0.001**	0.449
		Final	0.286	0.426		
	Sham	Basal	0.786	0.469		
		Final	0.500	0.519		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
10 <i>Ansiedad Psíquica</i>	EMTr	Basal	0.786	0.802	0.017*	0.614
		Final	0.357	0.73		
	Sham	Basal	0.929	0.497		
		Final	0.643	0.745		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
11 <i>Ansiedad Somática</i>	EMTr	Basal	0.714	0.611	0.023*	0.006**
		Final	0.071	0.514		
	Sham	Basal	0.429	0.267		
		Final	0.500	0.650		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
12 <i>Síntomas Somáticos G. I.</i>	EMTr	Basal	0.571	0.646	0.008**	0.125
		Final	0.071	0.646		
	Sham	Basal	0.571	0.267		
		Final	0.429	0.646		

Tabla 18 (b) Resultados de las puntuaciones desglosadas de los ítems 7 a 12 de la HAMD. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas por efecto del tiempo en todos los ítems. Se encontraron diferencias significativas por efecto del tiempo y de la maniobra en el ítem No. 7 (Trabajo y actividades) y una diferencia altamente significativa en el ítem No. 11 (Ansiedad Somática)

* Diferencia significativa

** Diferencia altamente significativa

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
13 <i>Síntomas Somáticos Generales</i>	EMTr	Basal	0.500	0.519	0.282	0.017*
		Final	0.143	0.519		
	Sham	Basal	0.500	0.363		
		Final	0.643	0.842		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
14 <i>Síntomas Genitales</i>	EMTr	Basal	0.214	0.426	0.482	0.165
		Final	0.000	0.497		
	Sham	Basal	0.643	0.000		
		Final	0.714	0.726		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
15 <i>Hipocondría</i>	EMTr	Basal	0.071	0.267	0.327	0.327
		Final	0.000	0.000		
	Sham	Basal	0.000	0.000		
		Final	0.000	0.000		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
16 <i>Pérdida de peso</i>	EMTr	Basal	0.643	0.633	0.000**	0.564
		Final	0.214	0.426		
	Sham	Basal	1.214	0.579		
		Final	0.643	0.842		

Item	Maniobra	Estadío	Media	SD	p (tiempo)	p (Maniobra x Tiempo)
17 <i>Insight</i>	EMTr	Basal	0.143	0.363	0.087‡	0.558
		Final	0.000	0.267		
	Sham	Basal	0.071	0.000		
		Final	0.000	0.000		

Tabla 18 (c) Resultados de las puntuaciones desglosadas de los ítems 13 a 17 de la HAMD. Se observa diferencia significativa por efecto del tiempo en el ítem No. 16 (Pérdida de peso) y una tendencia estadística en el ítem No. 17 (Insight). Se encontraron diferencias significativas por efecto del tiempo y la maniobra en el ítem No. 13 (Síntomas Somáticos Generales). Los ítems No. 14, 15 y 17 (Síntomas Genitales, hipocondría e Insight, respectivamente) tuvieron puntuaciones reportadas muy bajas o incluso nulas, por lo que algunas de sus medias y SD se muestran en ceros

‡ Tendencia estadística

* Diferencia Significativa

** Diferencia altamente significativa

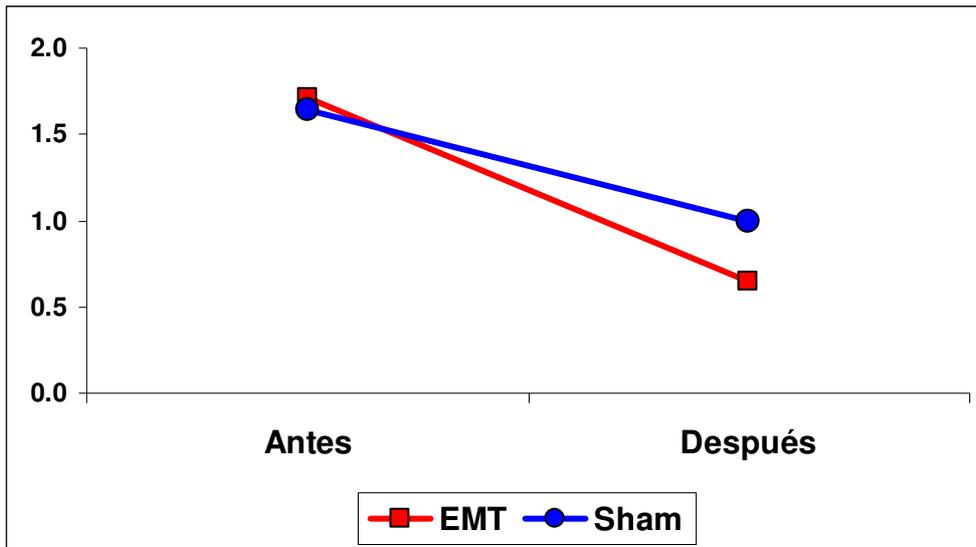


Fig. 16.1 Cambios en el ítem Animo Deprimido

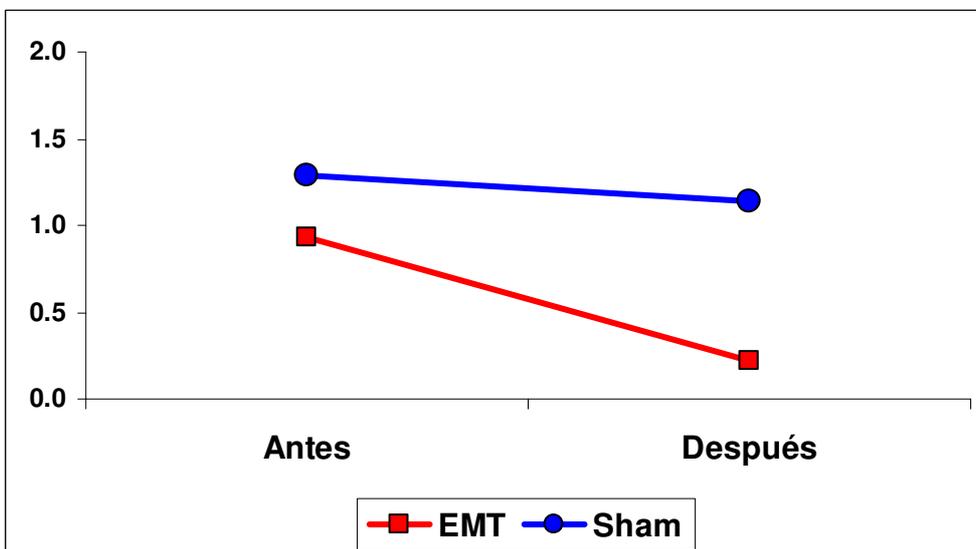


Fig. 16.2 Cambios en el ítem Sentimientos de culpa. Diferencias significativas ($p=0.025$)

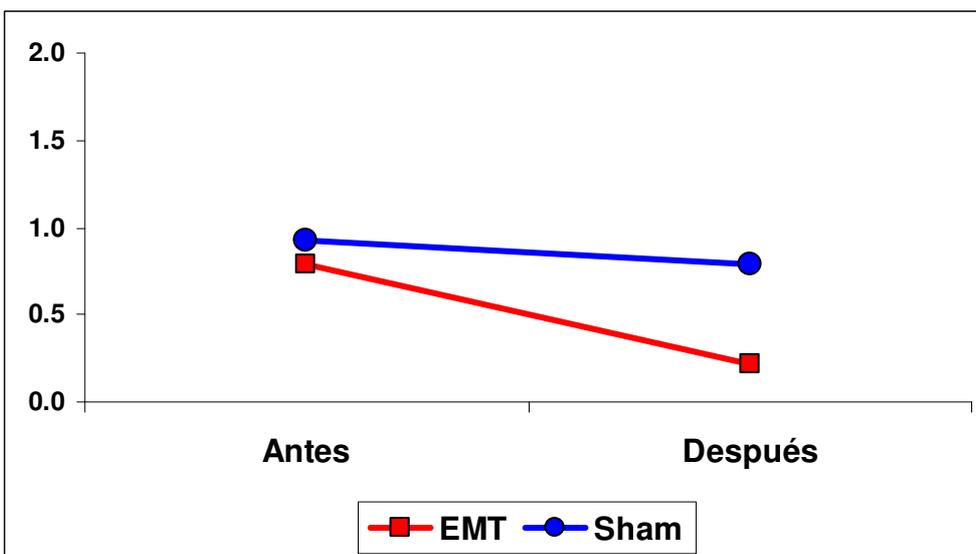


Fig. 16.3 Cambios en el ítem Suicidio. Se encontró tendencia ns ($p=0.095$)

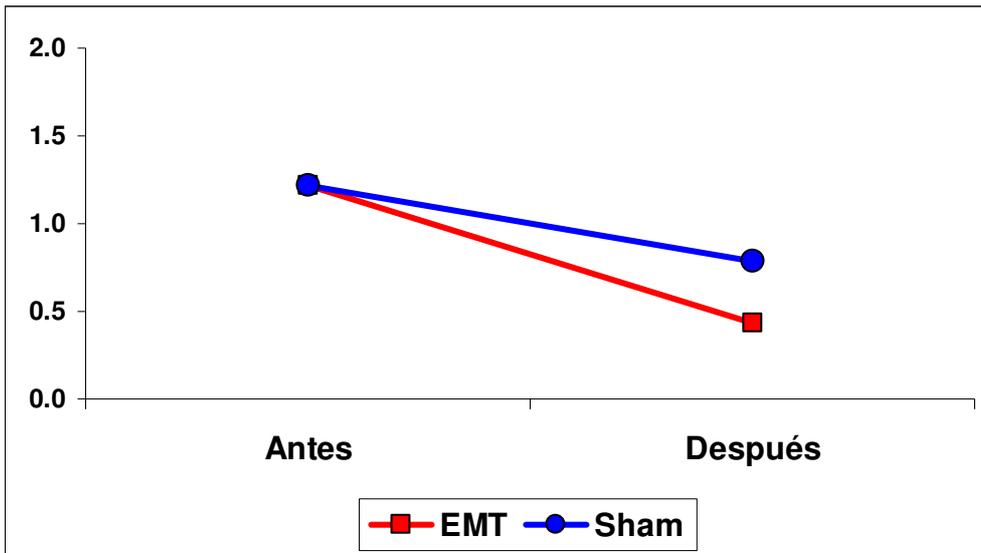


Fig. 16.4 Cambios en el ítem insomnio inicial

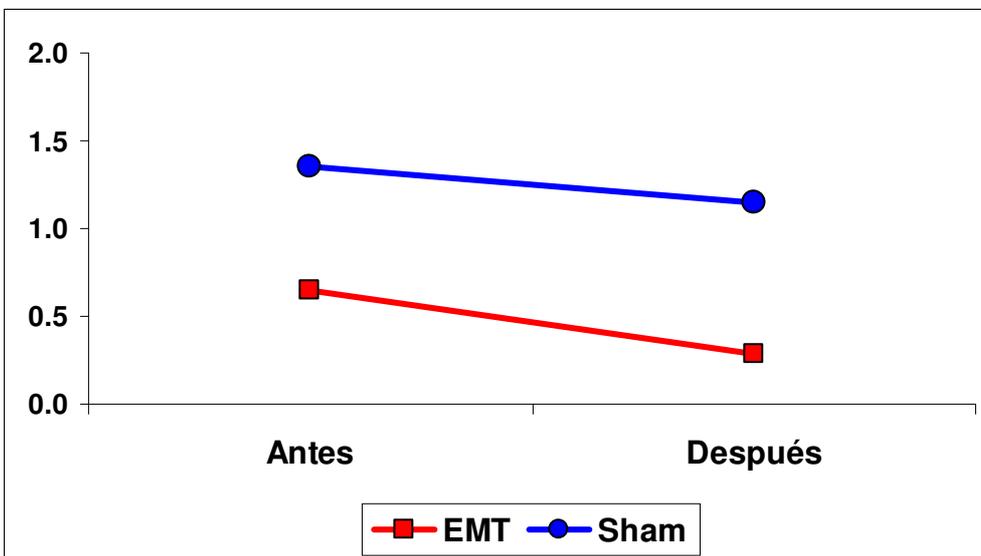


Fig. 16.5 Cambios en el ítem insomnio intermedio

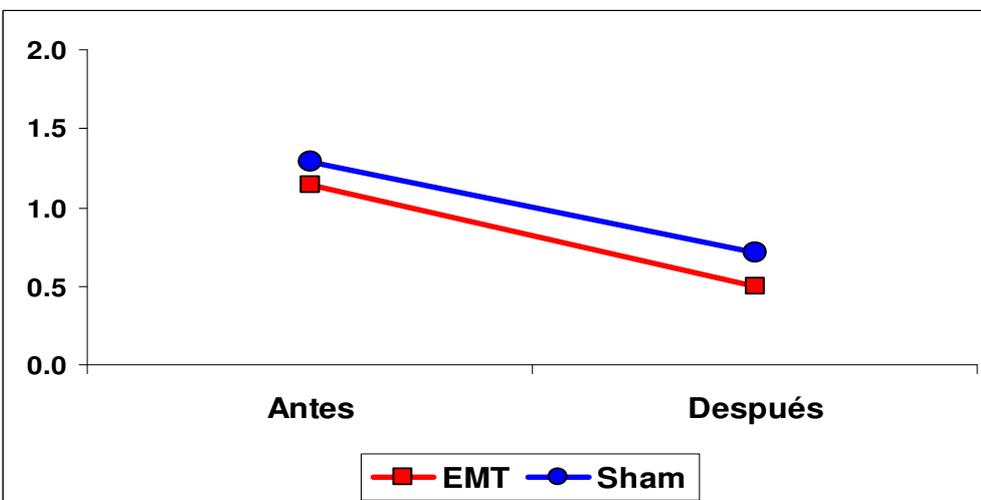


Fig. 16.6 Cambios en el ítem insomnio terminal

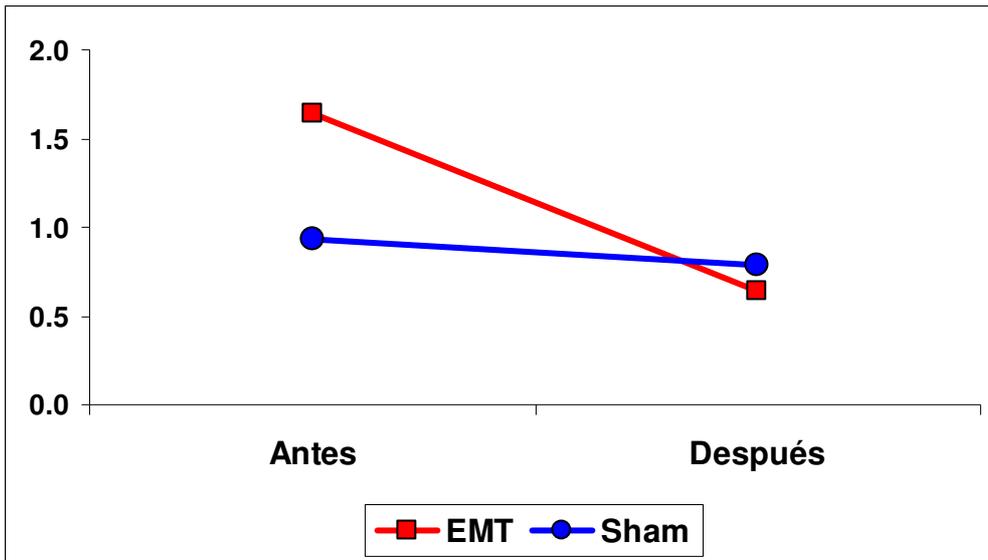


Fig. 16.7 Cambios en el ítem Trabajo y Actividades. Diferencias significativas ($p=0.02$)

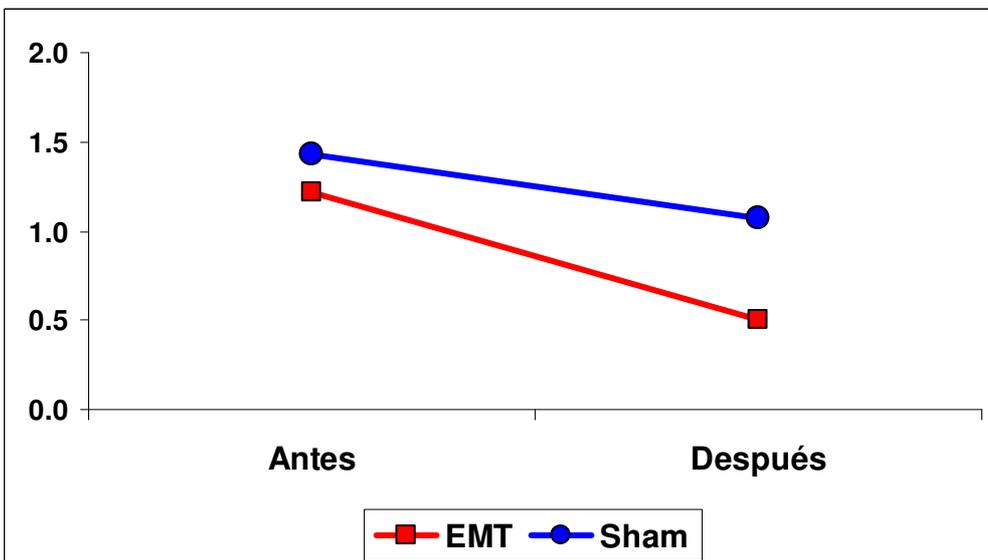


Fig. 16.8 Cambios en el ítem Lentitud Psicomotriz

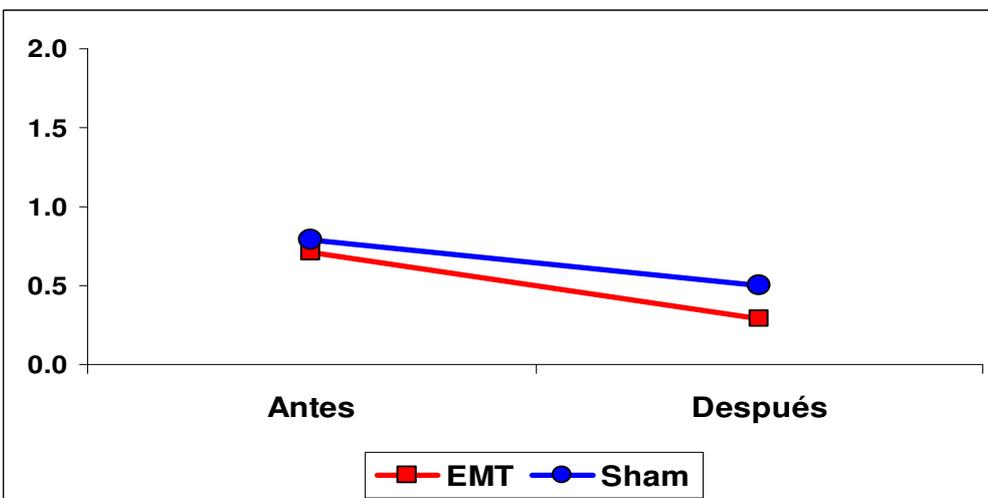


Fig. 16.9 Cambios en el ítem Agitación

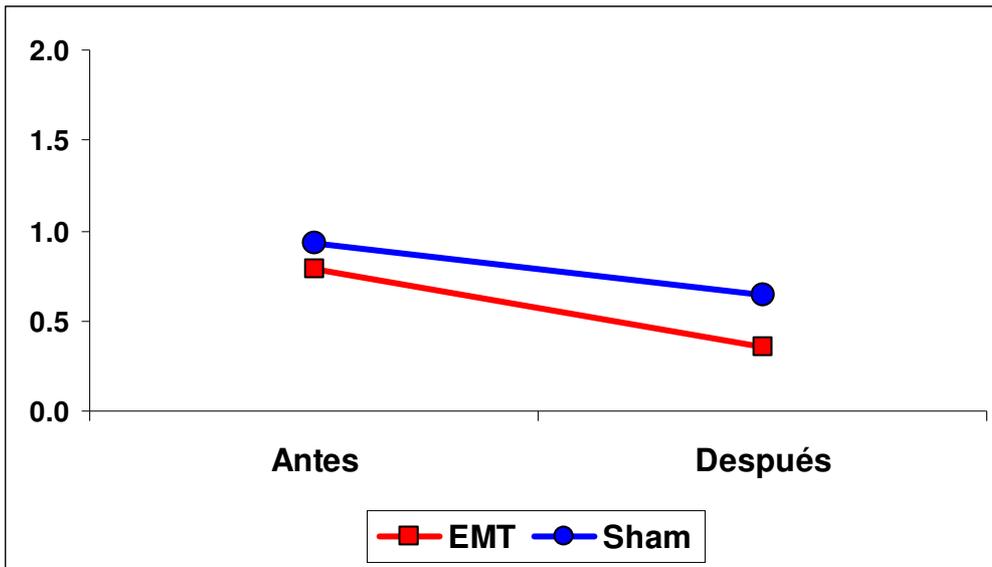


Fig. 16.10 Cambios en el ítem Aniedad Psíquica.

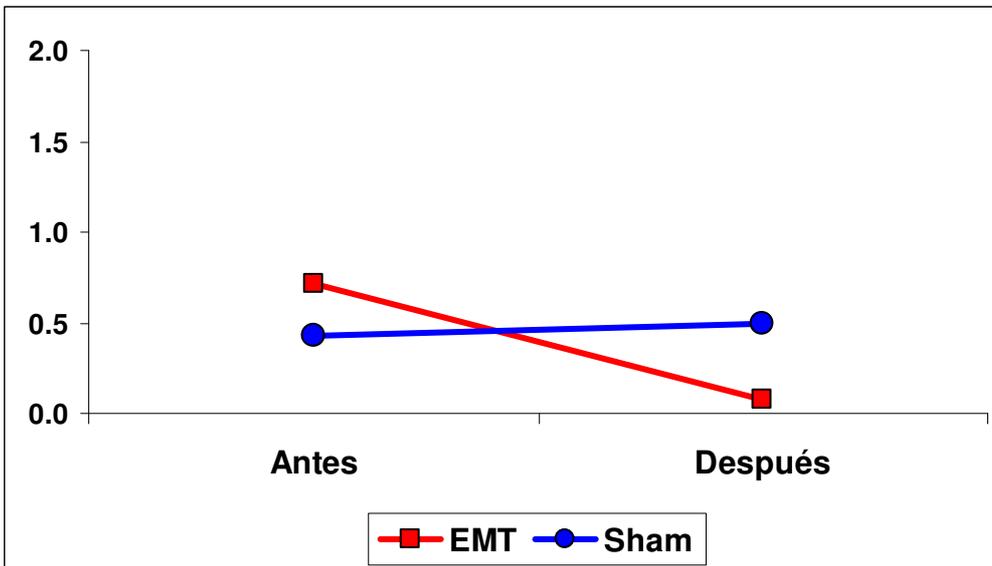


Fig. 16.11 Cambios en el ítem Aniedad Somática. Diferencias altamente significativas ($p=0.006$)

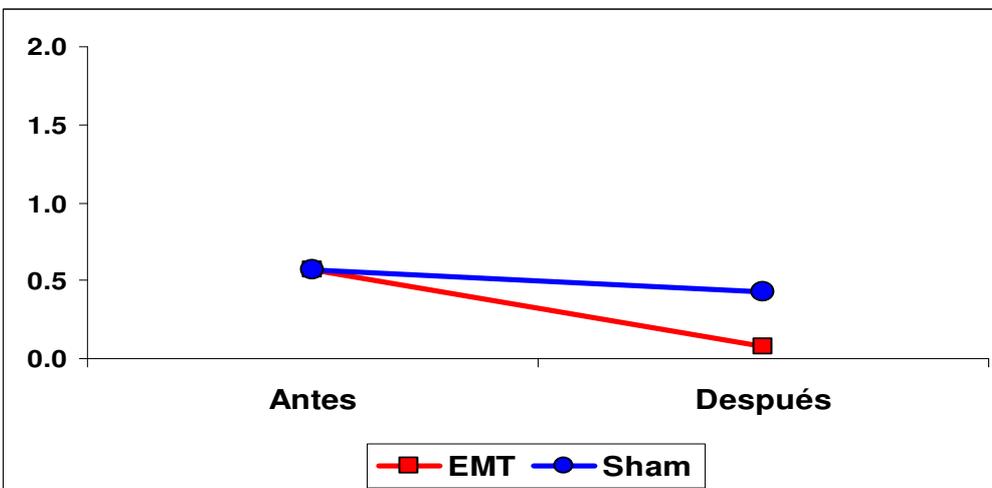


Fig. 16.12 Cambios en el ítem Síntomas Somáticos Gastrointestinales

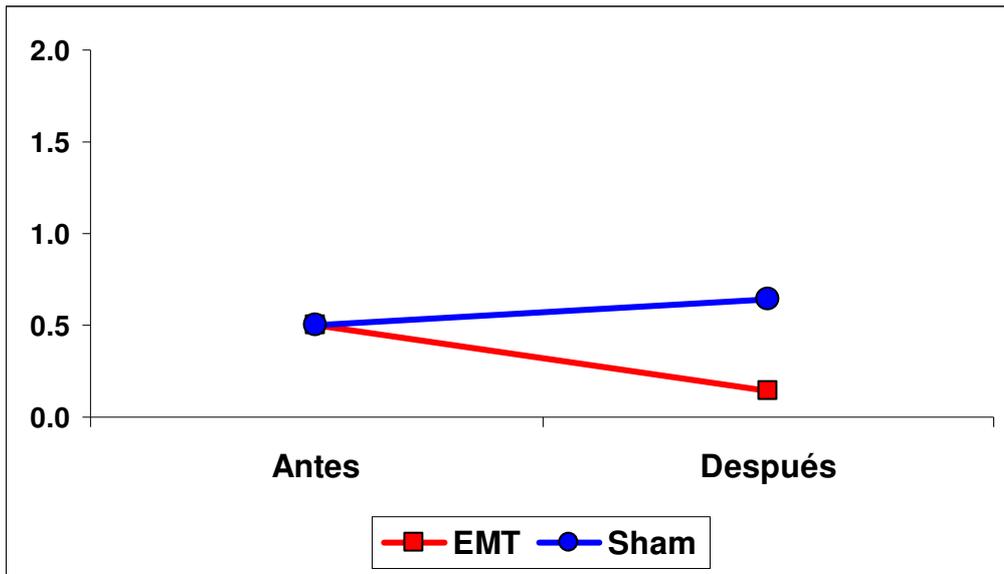


Fig. 16.13 Cambios en el ítem Síntomas Somáticos Generales. Diferencias significativas ($p=0.017$)

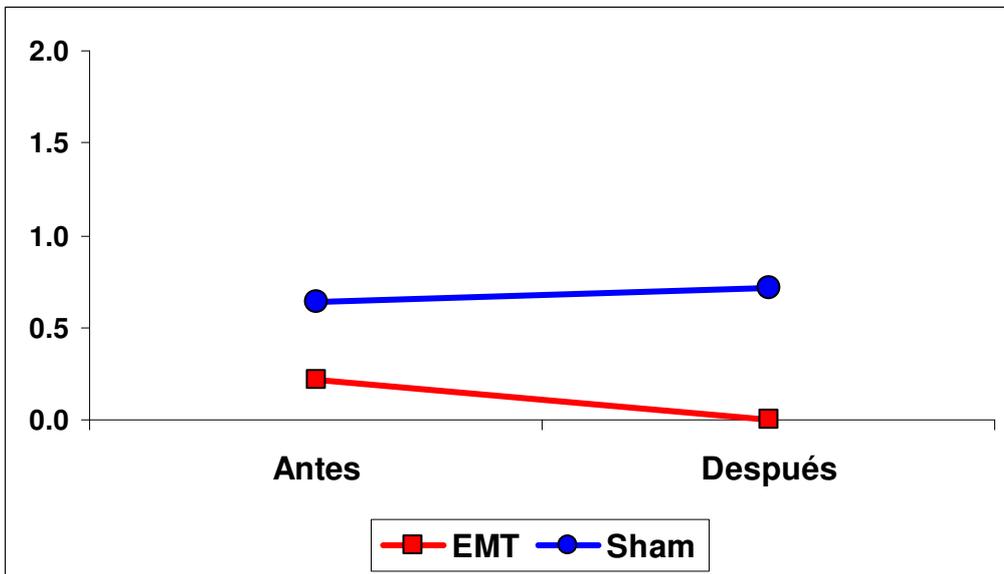


Fig. 16.14 Cambios en el ítem Síntomas Genitales

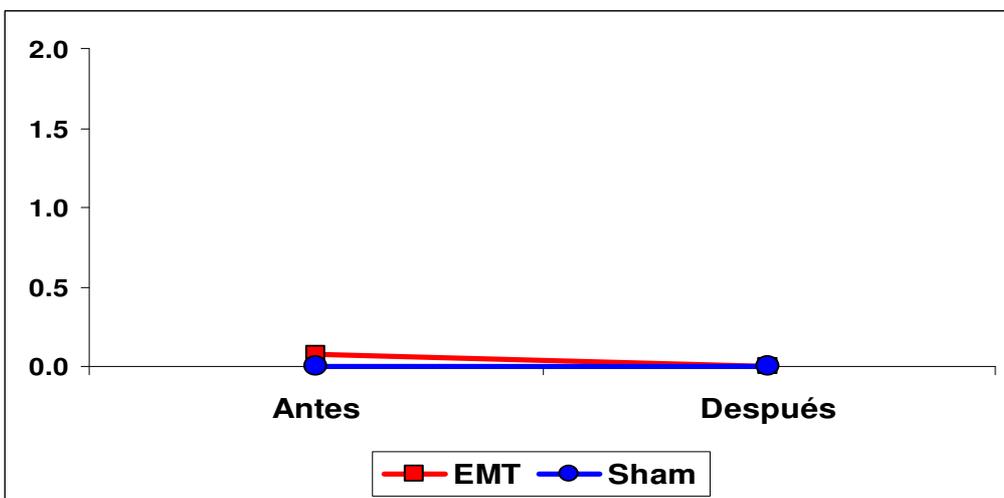


Fig. 16.15 Cambios en el ítem Hipocondriasis

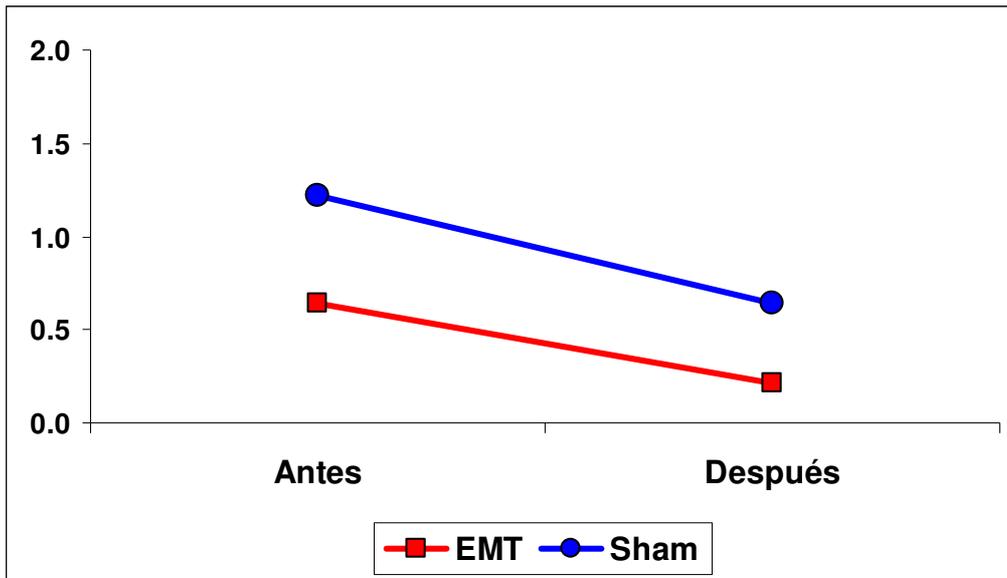


Fig. 16.16 Cambios en el ítem Pérdida de peso

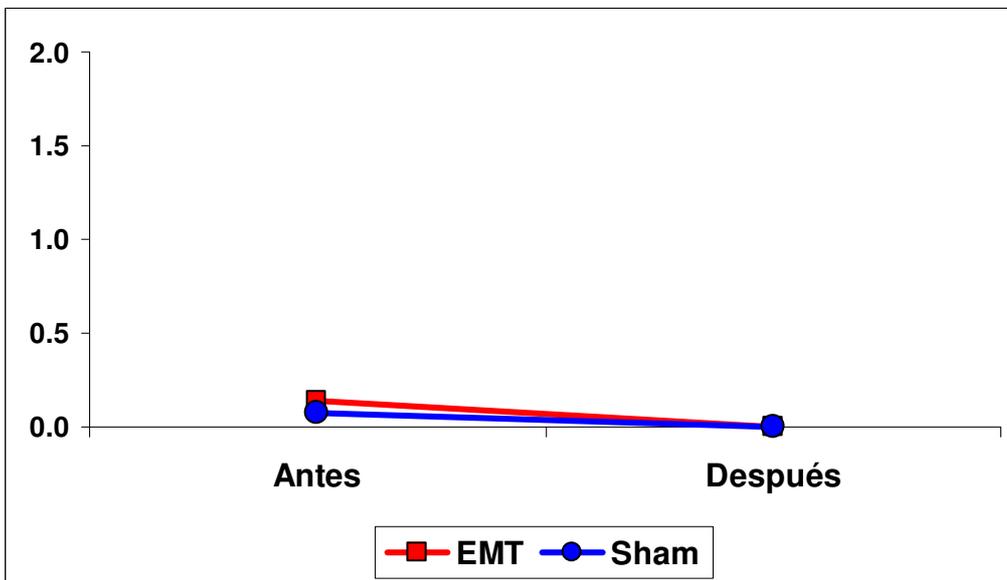


Fig. 16.17 Cambios en el ítem Insight

Como ha sido mostrado en forma numérica y gráfica, los efectos específicos de la combinación de la maniobra principal (EMTr o Sham) determinaron cambios en la mayoría de los ítems de la escala de HAMD. Los síntomas residuales que respondieron con más intensidad a la maniobra de EMTr en relación con la maniobra Sham fueron los sentimientos de culpa, la energía presentada en el trabajo y las actividades, la ansiedad somática (la cual fue altamente significativa) y los síntomas somáticos generales

X DISCUSION

X.1 ASPECTOS SOCIODEMOGRAFICOS

Los resultados obtenidos tanto en la primera como en la segunda fase, han arrojado datos muy interesantes que debemos analizar. La depresión residual es una entidad sobre la que se ha incrementado notablemente su investigación en los últimos años, y no sin razón, ya que además de representar un importante predictor de recaídas y recurrencias, simboliza las aún incompletas estrategias farmacológicas que la medicina tiene a principios del Siglo XXI.

La edad de 43.25 ± 11.09 años nos permite conocer una muestra representada fundamentalmente por adultos y adultos maduros, representando más de la mitad de la muestra mujeres en período de edad fértil y en período del climaterio. La depresión mayor suele afectar una mayor proporción de mujeres que de hombres. Lo anterior se ha considerado como consecuencia de factores biológicos (fundamentalmente hormonales), psicológicos (la mayor proporción de mujeres que expresan síntomas en forma internalizada) y sociales (debido a que en muchos estratos principalmente bajos y medios, se considera que la mujer debe de tolerar condiciones de maltrato y estrés, lo cual condiciona a la aparición continua de episodios depresivos manifiestos. Lo anterior se potencializa ante los cambios importantes que sufren las mujeres en el período del climaterio, en el cual además de sufrir cambios hormonales se presentan cambios como la “melancolía involutiva” y “el síndrome del nido vacío” (84), y a otras condiciones psicosociales que hacen a la mujer más vulnerable respecto del hombre en este grupo de edad. La mayor proporción de mujeres con síntomas depresivos residuales respecto de sujetos del sexo masculino podría representar ese mayor riesgo *per se* de las mujeres a padecer depresión, aunado a una mayor “resistencia” al tratamiento debido a la complicación provocada por dichas condiciones de vulneración.

Más de la mitad de la muestra con síntomas residuales reportó tener un estado civil casado o de unión libre, respecto de otros estados civiles que implican no tener en el momento una pareja estable. A pesar de que son muchos los reportes que han demostrado que el matrimonio protege al individuo de múltiples complicaciones médicas y psicológicas, incluido el riesgo suicida **(85)**, también es cierto que el matrimonio puede aumentar algunas fuentes de estrés, fundamentalmente las económicas, y que el matrimonio puede permitir manifestar ciertos tipos de defensas, principalmente internalizadas, lo cual favorece la aparición de episodios depresivos sindromáticos.

La mayor proporción de pacientes dedicados al hogar puede ser sólo una manifestación más de las condiciones sociales de la mujer en el grupo de edad circundante al climaterio (El 100% de los sujetos cuya ocupación fue en el hogar fueron mujeres), siendo esa difícil ocupación (y las condiciones de falta de remuneración y de reconocimiento con las que suele desarrollarse) un auténtico caldo de cultivo para presentar episodios depresivos cuya remisión no sea satisfactoria debido a que ésta condición social podría dificultar la adecuada resolución de éstas entidades.

La mayor proporción de sujetos con nivel educativo medio o medio superior podría explicarse debido a que en éste grupo social la conciencia del cuidado de la salud y la necesidad de servicios de salud, incluidos de salud mental, están presentes. Se ha visto que los estratos sociales bajos o medio bajos suelen primero acudir con un conocido o un representante de la medicina tradicional, mientras que los sujetos con mayor estrato social (y con mayor nivel de educación) suelen visitar con más frecuencia los servicios de salud general o especializada **(86)**. Por ello es más probable que los sujetos con depresión residual y con mayor nivel educativo acudan a solicitar valoración por parte de un especialista; a diferencia de los sujetos con sintomatología depresiva residual con menor nivel educativo, quienes pueden o no reconocer los síntomas o abandonar el tratamiento para sustituirlo por otro tipo de atención alternativa.

X.2 CARACTERISTICAS DEL ULTIMO EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

La media de 4.85 ± 4.30 episodios depresivos reportados por los sujetos, nos permite observar la importante recurrencia en los episodios depresivos previos. Algunos de los sujetos reportaron estar presentando su primer episodio depresivo mayor ($n=5$, 11.36%), el resto comentó estar presentando un episodio recurrente. La amplitud de rango (1-17) nos da la idea de la importante heterogeneidad del trastorno depresivo mayor. La media del número total de episodios depresivos presentados durante toda la vida, podría presentar un sesgo de memoria y aún un sesgo de inclusión, ya que es probable que los pacientes no recuerden del todo el número exacto de episodios depresivos durante su vida y aún menos que puedan categorizar adecuadamente y distinguir entre un episodio depresivo mayor y un estado melancólico transitorio.

Encontramos también importantes datos de heterogeneidad en la media de duración del último episodio depresivo (36.38 semanas) así como en el amplio rango de valores de dicha variable (12-110 semanas). Se ha descrito previamente el TDM como una entidad psicopatológica tan heterogénea, que se han puesto a consideración las clasificaciones actuales, ya que su curso longitudinal ha demostrado manifestarse como un continuum de diversos síntomas, lo cual ha sugerido que múltiples autores hayan propuesto que la depresión mayor es un diagnóstico más dimensional que categórico. Lo anterior también podría traer como consecuencia la importante heterogeneidad en los tiempos de tratamiento antidepressivo reportado en nuestros resultados.

Respecto de los antidepressivos tomados por los sujetos, es evidente la mayor proporción de sujetos que tomaron ISRS respecto a los demás tipos de antidepressivos. Es claro que la mayoría de los médicos generales y especialistas se inclinan por la prescripción de ISRS como tratamientos de primera elección, lo cual les ha brindado la preferencia sobre los ADT. Como fue mencionado en nuestro marco teórico, la preferencia de los ISRS sobre otros antidepressivos ha sido en función de su seguridad y tolerabilidad más que

sobre su eficacia; su selectividad farmacodinámica a recapturar casi exclusivamente serotonina y a interaccionar con sólo algunos receptores presinápticos bien podría ser una de las causas de las respuestas incompletas encontradas en el TDM con síntomas residuales; aunque algunos reportes mencionan que la eficacia de los ISRS es similar al antidepresivo prototipo (Imipramina), otros manifiestan que no se ha desarrollado un mejor antidepresivo que la Imipramina en más de 50 años.

La heterogeneidad de los antidepresivos prescritos en la muestra podría suscitar ciertos comentarios al diseño metodológico de éste estudio, ya que se pensaría que diferentes antidepresivos con diferentes mecanismos farmacológicos tendrían por consiguiente diferente respuesta. A lo anterior argumentaríamos lo expuesto en nuestro marco teórico: Enfatizando el punto de que no hay un antidepresivo contundentemente más o menos eficaz que otro, y menos aún ante la importante heterogeneidad del Trastorno Depresivo Mayor, los diferentes antidepresivos estarían llegando a un punto de confluencia, que sería la remisión parcial del episodio depresivo sindromático. La mayoría de los estudios sobre remisión, respuesta y síntomas depresivos residuales siguen la arquitectura de reclutar una muestra con diferentes antidepresivos. El reclutar una muestra con un solo antidepresivo y a una misma dosis, además de poco viable desde el punto de vista logístico, daría una visión más controlada pero también más limitada de la condición. Es por ello que los investigadores han preferido diseñar estudios en los que los sujetos tomen diferentes antidepresivos, como una muestra más representativa de la realidad. En un estudio realizado por Rossini y cols, en 2005 **(87)**, no se encontraron diferencias significativas en sinergismo de respuesta antidepresiva de la EMTr en pacientes con tratamiento previo con Escitalopram, Venlafaxina o Sertralina; los tres grupos de antidepresivos reaccionaron en forma similar a las maniobras aplicadas. Sin embargo, las diferencias significativas se encontraron según la maniobra aplicada, activa o placebo (EMTr o Sham) que recibieron los sujetos de cada grupo. Lo anterior nos indica que a pesar de que los medicamentos antidepresivos previos a la maniobra sean heterogéneos, el sinergismo farmacológico entre diferentes grupos de antidepresivos y la EMTr no lanza diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes excluidos de la primera fase fue bajo criterios metodológicos de éste estudio. Salvo el haberse negado, que es un criterio de exclusión absoluto, los criterios de exclusión referentes a la condición médica (Hipotiroidismo) y al EEG anormal (Epilepsia) se consideraron criterios de exclusión específicamente en éste estudio debido al sesgo metodológico que pudiesen conllevar el mezclar pacientes con condiciones médicas y/o de organicidad. Sin embargo, se tienen cada vez más evidencias científicas de que la EMTr es segura e incluso una herramienta terapéutica contra ciertos tipos de epilepsia **(88)**, línea de investigación sobre la cual será indispensable indagar. La EMTr sigue siendo un misterio para muchos investigadores y aún más para los pacientes, por lo que se necesita continuar con nuevas líneas de investigación para favorecer su difusión y disminuir los temores infundados con los que algunos pacientes la han asociado.

Las medias de las puntuaciones basales de los tres instrumentos clinimétricos utilizados en éste estudio muestran valores de la depresión subsindromática (la media de 14.44 para la HAMD se encuentra dentro del rango de definición operativa de los síntomas residuales) y según la clasificación clinimétrica del BDI, la media de 22.19 del BDI se sitúa dentro del rango de “Depresión leve” de ésta escala.

El ánimo depresivo resultó ser el síntoma que representó mayor porcentaje de la media global de la muestra, seguido de la disminución en la energía para el trabajo y las actividades, la lentitud psicomotora, el insomnio inicial, los sentimientos de culpa y el insomnio tardío. En menor escala se presentaron los síntomas de ansiedad y la pérdida de peso, con poca frecuencia se reportaron los síntomas somáticos y con muy poca frecuencia puntaron los incisos de hipocondriasis e insight. Lo anterior nos arroja el dato de que los síntomas depresivos residuales presentados por la muestra en estado basal son los característicos de un episodio mayor típico, en los que en mayor frecuencia se presenta el síntoma depresivo cardinal, el ánimo bajo, seguido de la pérdida de energía y la lentitud psicomotora. Aunque los

síntomas ansiosos representan un menor porcentaje, en conjunto forman una parte importante en el padecimiento del Trastorno Depresivo Mayor.

X.3 RESPUESTAS GLOBALES DE LAS MANIOBRAS DE ESTIMULACION

Las medias basales globales para la muestra original (n=32) son concisas, sin embargo al aleatorizarla y descomponerla en los grupos experimental (EMTr) y control (Sham) encontramos diferencias en ambos grupos. Aunque el grupo Sham reportó mayor puntuación en las tres escalas al principio del estudio en las tres escalas, no se observaron diferencias significativas en la puntuación global de las tres escalas al principio del estudio. La mayor diferencia relativa pero no significativa en el BDI basal puede poner en manifiesto la disociación entre lo subjetivo y lo objetivo, pudiendo ser la experiencia de un sujeto deprimido percibida como más grave de lo que podría observar o calificar un evaluador experto.

Los resultados paradójicos reportados en los dos pacientes que recibieron EMTr son dignos de consideración. A pesar de que la EMTr ha demostrado ser una herramienta eficaz en el tratamiento de la depresión, el nivel de mejoramiento obtenido no es muy grande. Se ha demostrado que a mayor duración y frecuencia de la técnica de la EMTr, mayor será su efecto antidepresivo. La técnica utilizada para éste estudio implicó una frecuencia de 5 Hz, que ha sido clasificada como segura pero menos efectiva que las frecuencias mayores (10 o 20 Hz). También se aplicaron sesiones de EMTr cada tercer día, lo cual es menor a los intervalos inter-sesión reportados en otros estudios. Esto pudo haber determinado que los pacientes que presentaron recaída no tuvieron la suficiente "potencia" antidepresiva necesaria para conservarse subsindromáticos y presentaron un nuevo episodio depresivo mayor activo, en la definición de Kupfer de *Recaída*. Aunque se tienen evidencias sobre la mayor eficacia de ciertas técnicas, frecuencias, sitios de aplicación, duración del tratamiento y combinación de terapias farmacológicas y no farmacológicas, aún se necesitan refinar y desarrollar las técnicas conocidas de la EMTr para optimizar su eficacia antidepresiva. **(89)**

Es importante mencionar los estudios de EMTr realizados previamente a éste dentro del INPRF. El Dr. Jorge González Olvera, experto en EMTr y co-tutor del presente trabajo, realizó en 2003 un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la clinimetría y la activación en áreas específicas de la Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único (SPECT, por sus siglas en inglés) en dos grupos de pacientes deprimidos *sin* tratamiento farmacológico; un grupo recibió estimulación a 5 Hz y el otro grupo recibió estimulación a 20 Hz. Los sujetos recibieron una semana de estimulación Sham, posteriormente dos semanas de EMTr activa, y se les llevó seguimiento durante otras cuatro semanas. Los resultados fueron que ambos grupos presentaron mejoría antidepresiva en la HAMD, pero no hubo diferencias significativas por grupo, pero sí las hubo por efecto del tiempo. Curiosamente, las medias de las escalas de HAMD de cada grupo *no alcanzaron criterios de respuesta ni remisión* durante la fase de estimulación activa, sin embargo los pacientes continuaron mejorando a lo largo del tiempo *aún sin recibir tratamiento de estimulación*. Este hallazgo podría ser explicado por un mecanismo “retardado” de acción por parte de la EMTr, que no está del todo esclarecido. La otra explicación podría radicar en que la EMTr puede conllevar un efecto placebo importante que induzca mejoría antidepresiva aún dejándola de recibir

Los resultados de SPECT mostraron 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 **(90)**.

Otra situación a considerar acerca de la falta de respuesta a la EMTr es que se ha especulado que los sujetos normales (no-deprimidos) no responden igual a la EMTr que los sujetos deprimidos. Se ha tenido algunas evidencias de que los sujetos sanos que reciben EMTr de alta frecuencia en la

CPDLI presentan un fenómeno de lateralización opuesta a la encontrada en sujetos deprimidos, teniendo la hipótesis que los sujetos sanos pueden responder a la EMTr con inducción de ánimos depresivos. Un estudio que aplicó una sola sesión de EMTr y Sham a 28 sujetos femeninos voluntarios sanos 40 trenes de estimulación, con intensidad del 110% del UM, a 10 Hz de frecuencia, en la CPDLI, con pausas intertren de 26.1 segundos; evaluando inmediatamente y a los 30 segundos después de la estimulación, sin encontrar diferencias significativas en los inventarios de Beck y en las escalas análogo visuales. Sin embargo no se realizaron nuevas sesiones de EMTr ni se conocieron los resultados a largo plazo, en el supuesto que a mayor tiempo que se aplica la EMTr mayores posibilidades de modificar la plasticidad cerebral **(91)**. Si consideramos al espectro depresivo como un continuum dimensional; los síntomas residuales podrían ser una característica limítrofe entre la depresión y la normalidad, por lo que es probable que algunos pacientes con síntomas depresivos residuales respondan a la EMTr como individuos no deprimidos y que en cuyo caso la estimulación en la zona prefrontal pudo haber favorecido la exacerbación del ánimo deprimido.

Se han hecho estudios que han investigado los factores predictores de respuesta a la EMTr. Se ha visto que los pacientes con trastornos del sueño, menores puntuaciones en la prueba de antecedentes de tratamientos resistentes y menores duraciones del último episodio depresivo mayor son predictores significativos para una respuesta a la EMTr **(92)**. A éste respecto, los sujetos no respondedores a la EMTr pudieron haber tenido algún factor de resistencia a la misma, sin olvidar que la remisión parcial puede tratarse de alguna depresión atípica que responde en forma incompleta a los tratamientos convencionales, lo cual no la aleja mucho del concepto de depresión refractaria.

Una condición muy importante a considerar es la respuesta exagerada que presentaron dos pacientes del grupo Sham de la muestra original (n=32) al reducir sus puntuaciones de la HAMD₃ hasta 0. Es bien sabido que los aspectos psicológicos del individuo pueden ayudar o entorpecer de sobremanera los tratamientos tanto médicos como psiquiátricos. Aspectos como la sugestión, la confianza en el médico y la alianza terapéutica son muy

importantes para el éxito o el fracaso de un tratamiento médico **(93)**. Debido a su condición de ser ciegos al tratamiento de estimulación algunos pacientes pudieron haber sido sugestionados en forma importante al recibir un tratamiento novedoso, además de que el investigador principal fue el encargado de aplicar las maniobras a todos los sujetos, lo cual no pudo evitar una relación médico-paciente o investigador-sujeto que pudo haber influido en mayor o menor medida en los resultados antidepresivos de dichos pacientes. Se ha reportado con anterioridad que el efecto placebo de la maniobra Sham, en virtud de la sugestión que podría suscitar, probablemente tenga un efecto mayor de lo que se cree, ya que los pacientes podrían tener una expectativa excesiva de la técnica de la EMTr **(94)**, sin embargo hasta la fecha no se ha diseñado ninguna otra técnica que pueda representar en mejor forma a la maniobra placebo de la EMTr como la técnica actual de la estimulación Sham.

La muestra corregida (n=28) mostró cambios significativos en las disminuciones de las puntuaciones globales de todas las escalas, especialmente de la HAMD, que arrojó criterios tanto de remisión como de respuesta. Las puntuaciones globales de la HAMA, y del BDI también mostraron disminuciones significativas, y aunque en el BDI no se encontraron diferencias significativas sí se encontró una tendencia estadística ($p=0.079$). La EMTr provocó cambios globales en las tres escalas, siendo éste cambio mayor que el encontrado en la maniobra placebo, interpretando lo anterior en forma que la EMTr tuvo un mayor efecto sinérgico sobre la terapia psicofarmacológica previamente establecida, en comparación con la respuesta de la maniobra placebo.

De la misma forma, es necesario considerar otros aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que pudieron haber influido en ésta respuesta antidepresiva. Como fue mencionado en el marco teórico, algunos medicamentos no ejercen su efecto en forma completa hasta varias semanas después de lo esperado, por lo que el efecto del tiempo (el cual resultó estadísticamente significativo al comparar $HAMD_0$, $HAMA_0$ y BDI_0 contra $HAMD_3$, $HAMA_3$ y BDI_3) pudo haber sido favorecido por la continuación del tratamiento antidepresivo. Esta condición se intentó minimizar al ser estrictos

con el criterio de inclusión de que todo sujeto debía tener un mínimo de 6 semanas de tratamiento antidepresivo antes de entrar al ensayo clínico controlado. Otra posibilidad es que la EMTr, más que ser un sinérgico del antidepresivo, constituya una herramienta que induzca la plasticidad neuronal de tal forma que favorezca la acción farmacodinámica del antidepresivo que ya se estaba tomando desde un principio, más que un efecto antidepresivo de la EMTr *per se*.**(95)**. Otra hipótesis del mecanismo antidepresivo de la EMTr es la que explica que la disfunción de la CPDLI está asociada a la depresión primaria y secundaria, y dicha disfunción está asociada a una disminución de la actividad de la CPDLI; el efecto que tendría la EMTr, especialmente la de mayor frecuencia, es la del aumento de la irrigación sanguínea cerebral en el área estimulada en la mayor parte de los sujetos que recibieron ésta maniobra **(96)**.

Se ha reportado que los antidepresivos duales (Inhibidores selectivos de la recaptura de Serotonina y Noradrenalina) tienen mayor respuesta y remisión frente a los antidepresivos que sólo son serotoninérgicos, lo anterior relacionado a la liberación “extra” de aminas biogénicas que pueden favorecer la respuesta antidepresiva. De la misma manera se ha demostrado que la EMTr es capaz de mejorar la depresión mediante el incremento de la acción de catecolaminas y Factores Neurotróficos Derivados del Cerebro **(19)**, por lo que la EMTr podría ser el factor que incremente los niveles de monoaminas que determine una respuesta antidepresiva mayor que con los ISRS convencionales. En un estudio que se administró reboxetina (Fármaco noradrenérgico) a 117 pacientes y Fluoxetina (Fármaco serotoninérgico) a 113 pacientes, no se observaron diferencias significativas en la aparición de síntomas residuales en ambos grupos, llegando a la conclusión que la aparición de los síntomas depresivos residuales no dependen tanto del tratamiento antidepresivo administrado, sino del tipo de síntomas presentados al inicio del episodio depresivo **(97)**.

La respuesta de la EMTr sobre síntomas residuales es una evidencia más de la eficacia de ésta maniobra en el tratamiento de la depresión mayor. Con anterioridad se han hecho estudios de revisión y meta-análisis que han

buscado determinar el verdadero tamaño de efecto de éste procedimiento en la depresión mayor. Después del meta-análisis sobre del cual se calculó el tamaño de muestra para éste estudio (Burt y Cols 2002), se hizo un nuevo meta-análisis en el año 2003 por Martin y Cols (98) y se publicó un meta-análisis aún más reciente por parte de Gross y Cols. en 2007 (99). En dichos meta-análisis se ha concluido que en los 10 años de experiencia con EMTr para el tratamiento de la depresión mayor se han optimizado los parámetros de estimulación, y se han mejorado los efectos clínicos de ésta técnica. Se ha manifestado que los estudios clínicos más recientes han mejorado en cuestión metodológica, ya que han usado parámetros novedosos de estimulación como combinación de EMTr bilateral, aumento en el número de sesiones de estimulación, aumento en la duración total del tratamiento de estimulación. El más reciente meta-análisis comenta que los diferentes resultados y tamaños de efectos que se han reportado respecto de la EMTr podría corresponder más bien a un diseño de investigación incompleto o sesgado más que a la falta de respuesta antidepresiva de la EMTr.

En los resultados de nuestro estudio, también se observaron diferencias altamente significativas ($p=0.003$ en efecto del tiempo y $p=0.002$ por efecto de la maniobra) en los resultados globales de las escalas de HAMA. Esto pone de manifiesto que la depresión no está circunscrita exclusivamente a síntomas afectivos, sino que está relacionada con síntomas de ansiedad y viceversa. Se tienen varios reportes de la eficacia de la EMTr en algunos trastornos del espectro de la ansiedad. En un estudio donde se provocó artificialmente un trastorno de angustia mediante la administración de 50 μg de Tetrapéptido de Colecistokinina (CCK-4) a 11 sujetos, los cuales recibieron inmediatamente después EMTr a 1 Hz o Sham en la CPDL derecha. En éste estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (100). Sin embargo, en un estudio abierto se aplicó a 6 sujetos con trastorno de pánico comórbido con depresión mayor 1 sesión diaria de EMTr activa de 1 Hz en la CPDL derecha. Se reportaron cambios significativos en las escalas realizadas en la etapa basal, al final de la semana 1 y al final de la semana 2. Se realizaron mediciones con las siguientes escalas: Escala de Ansiedad de Sheehan, Escala de Impresión Clínica Global, Escala de severidad

autoaplicada del Trastorno de Pánico, Symptoms Check-List (SCL-90) y la escala Autoaplicada de Adaptación social. Además se aplicaron las escalas ya conocidas por éste estudio (HAMD, HAMA y BDI). Los cambios entre las puntuaciones finales y basales fueron estadísticamente significativos para todas las escalas. Aunque los autores mencionaron las limitaciones del estudio que consistieron en una muestra muy pequeña y fue un diseño abierto, éste estudio sugiere que la EMTr puede ser efectiva en el trastorno de pánico **(101)**.

Se ha reportado que la EMTr podría ser útil en el tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo, aunque la bibliografía no es suficiente a éste respecto. Prasko y Cols. reportaron en 2006 que la EMTr no mostraba resultados significativos en comparación con la maniobra Sham en pacientes con Trastorno Obsesivo compulsivo no-respondedores a terapia con ISRS. Sin embargo se encontraron diferencias, aunque no significativas, en las puntuaciones basales y finales de la escala de Yale-Brown **(102)**. Por otro lado Rossi et al sugirieron en 2006 que la EMTr podría fungir como parte del tratamiento del Trastorno por Estrés Postraumático mediante la eliminación de la hipemnesia normal propia de ese trastorno **(103)**. Estos incipientes reportes aunados a los resultados encontrados en nuestro estudio de respuesta estadísticamente significativa en la puntuación global de la HAMA nos sugieren un papel importante de la EMTr en la mejoría de los síntomas ansiosos asociados a un estado depresivo. Sin embargo los estudios y reportes que tenemos hoy en día aún no son suficientes y es necesario considerar ésta línea de investigación de la EMTr sobre el espectro ansioso en el futuro. La mejoría de la puntuación global de una escala inicialmente conceptualizada como instrumento clinimétrico para la ansiedad con una maniobra conceptualizada como antidepresivo, nos da la idea de que los síntomas ansiosos y afectivos suelen coexistir más que ser independientes.

X.4 RESULTADOS DESGLOSADOS DE LAS MANIOBRAS DE ESTIMULACION

El análisis ítem por ítem de la HAMD nos permite no sólo saber *cuánto* disminuye la puntuación de ésta escala, sino también *cuáles* síntomas son los más o menos implicados en la respuesta de la EMTr.

Nuevamente encontramos importantes diferencias significativas si analizamos los cambios de las puntuaciones de cada ítem al principio y al final de las evaluaciones respectivas. Solamente el insomnio intermedio no alcanzó como tal una significancia estadística pero sí mostró tendencia. Lo anterior pone de manifiesto que los sujetos disminuyeron las puntuaciones de todos los ítems de la HAMD al final de la medición con respecto a las puntuaciones basales. Esto se explica debido a que a mayor tiempo de aplicación de la EMTr mayor será el efecto antidepresivo encontrado.

Resulta interesante que el primer ítem, que es el más representativo de la escala (y del Trastorno Depresivo Mayor) no haya mostrado diferencias significativas al final del estudio. La ausencia de respuesta significativa está dada debido a que los dos grupos iniciaron en forma muy parecida, y ambos grupos disminuyeron su puntuación en dicho ítem, siendo visualmente mayor en el grupo que recibió EMTr aunque al compararlo con la respuesta placebo no hay una diferencia significativa. La mejoría del estado depresivo en ambos grupos bien podría estar mediada por la mejoría simultánea de otros síntomas residuales que generaban disfunción y por consiguiente sentimientos de minusvalía, desesperanza y tristeza en los individuos. Al mejorar los síntomas “no depresivos” que generaban éstos sentimientos, bien pudo mejorar también el estado de ánimo de los sujetos, independientemente del grupo que hubiesen estado.

Se observan diferencias significativas en el ítem No. 2 (culpa) y tendencia estadística en el ítem No. 3 (Suicidio), en el grupo que recibió EMTr respecto de la maniobra placebo. En una muestra de síntomas depresivos residuales podemos considerar que los síntomas afectivos presentes no son

característicos de un episodio activo, y mucho menos de un episodio grave. Sin embargo es muy frecuente que en los estados de remisión parcial queden manifestaciones leves o moderadas de sentimientos de culpa o de ideas de muerte o fantasías de suicidio, que implican una puntuación leve a moderada en éstos ítems. La mejoría clínica encontrada al final del estudio se vio reflejada especialmente en éstos ítems, en la población que recibió la maniobra activa.

No se observaron diferencias significativas en los tres ítems relacionados con insomnio, en las cuales fue indistinguible la respuesta de la maniobra activa y de la maniobra placebo. Con respecto a los ítems de insomnio de la HAMD se encontraron varias implicaciones. En primer lugar, los trastornos del sueño asociados a la depresión mayor son el insomnio y la hipersomnia, y el insomnio en sus tres modalidades temporales está expresado en la HAMD, más no está expresado el término “hipersomnia”. Esto pudo haber confundido a los evaluadores, ya que un paciente con insomnio inicial, medio o terminal pudo haber puntuado en cualquiera de los rubros para insomnio, pero un paciente con hipersomnia no tenía categorización para puntuar un síntoma tan importante como lo es el sueño excesivo, que ante la existencia de éste síntoma no hay manera de calificarlo ni evaluarlo con la escala de HAMD. En segundo lugar, las tres clasificaciones de insomnio son uno de los ítems de la HAMD que puntúan en 3 valores posibles (0,1 o 2) y no como la mayoría de los ítems de la HAMD que puntúan en 5 valores posibles (0, 1, 2, 3 o 4). Esto determina que la puntuación del ítem sea muy relativa respecto a los demás: Como un ejemplo, una puntuación de 2, para otro ítem de la HAMD representaría una severidad sintomática media; pero para el insomnio la misma puntuación de 2 representaría la máxima severidad sintomática, lo cual podría confundir durante el análisis global y desglosado. Por lo mismo, debido al menor rango de valores de los ítems de insomnio aunado a la incapacidad de la escala de consignar la hipersomnia, es probable que la posibilidad de cambios en ambos grupos se haya reducido, resultando en una falta de diferencias significativas en ambos grupos.

El aumento en el interés en el trabajo y las actividades de los sujetos que recibieron EMTr resultó ser altamente significativa ($p=0.002$). Lo anterior puede ser explicado debido a la hipótesis monoaminérgica de la depresión y al efecto fisiológico propuesto para la EMTr por varios autores, en la que la EMTr además de ser un sinérgico con la terapia antidepresiva, puede modular tanto la respuesta neuronal como la liberación de aminas implicadas en la sensación de energía y la volición. El efecto significativo de ésta maniobra habla de la posibilidad de la EMTr para manejar no solamente depresión mayor, sino también ciertos subtipos de depresión aguda o crónica que conllevan anhedonia y disminución en el nivel de energía. **(104)**.

La ansiedad somática y los síntomas somáticos generales fueron otros de los ítems de la HAMD que tuvieron diferencias significativas. La somatización se define generalmente como la expresión de angustia psicológica a través de síntomas físicos. Se ha utilizado el término “somatización subaguda” para referirse a la presentación de un trastorno psiquiátrico diagnosticable a través de síntomas físicos. Se ha establecido que la mayor parte de los pacientes con un episodio ansioso o depresivo presentan algún grado de somatización. La predisposición a que un sujeto somatice depende de varios factores, entre los que destacan experiencias previas de enfermedades físicas particularmente en la infancia **(105)**.

El término psicoanalítico inicial de la somatización fue “síntoma organo-neurótico”, refiriéndose a los cambios somáticos de carácter psicógeno diferentes a los conversivos, en donde las funciones orgánicas eran influidas fisiológicamente por actitudes instintivas inconscientes, y los afectos son exteriorizados por mecanismos motores o de secreción **(106)**. Las teorías menos antiguas y más biológicas establecen que ciertos individuos desarrollan una condición llamada *alexitimia*, en la cual el sujeto pierde la capacidad de expresar verbalmente sus emociones y sustituye cognitivamente éste proceso por la expresión física del síntoma **(107)**. Si tomamos en cuenta que los síntomas somáticos son una manifestación indirecta de un trastorno ansioso y/o depresivo, es de esperarse que los sujetos con depresión mayor con síntomas residuales pueden estar presentando síntomas no afectivos pero sí

somáticos. Al no ser capaces de puntuar en los ítems afectivos debido a la alexitimia, éstos sujetos pueden dar una falsa imagen de ausencia de síntomas afectivos, sin embargo al explorar el terreno somático se encuentran todas las manifestaciones clínicas de la somatización. La disminución en la puntuación afectiva pero la importante puntuación en el terreno somático pudo haber sido el motivo por el cual estos pacientes lograron una calificación global dentro de la definición operativa de los síntomas residuales, y al recibir un tratamiento efectivo y responder favorablemente el cuadro depresivo “escondido”, los síntomas residuales también disminuyeron.

Los síntomas residuales están en estrecha relación con las fases de mantenimiento antidepressivo. Karp y cols en 2004 encontraron que en una muestra de 114 pacientes en etapa de mantenimiento, los síntomas residuales que presentaron mayor puntuación de la HAMD fueron: *Síntomas Somáticos Generales* (Item No. 13), Pérdida de Líbido (item No.14) e Insomnio inicial (Item No. 4) **(108)**. Se han reportado también síntomas residuales en el trastorno bipolar, en el cual los pacientes se mantienen subsindromáticos el 53% del tiempo, y los síntomas residuales depresivos son tres veces más frecuentes que los síntomas residuales maníacos **(109)**. En las poblaciones seniles los síntomas residuales en los ítems relativos a ansiedad e insomnio son los más potentes predictores de recaídas tempranas **(110)**. Por lo anterior, consideramos de suma importancia que la maniobra activa de EMTr haya expresado diferencias significativas hacia un padecimiento residual que está ampliamente relacionado con recaídas y con importante disfunción psicosocial en los sujetos que lo padecen.

X.5 RESULTADOS DEL ESPECTRO ANSIOSO-DEPRESIVO

Uno de los resultados más reveladores de éste estudio fue la respuesta que se presentó en las puntuaciones globales de la HAMA. La respuesta ansiolítica de la EMTr puede radicar en el hecho de que la depresión no es una entidad limitada sino tiende a ser comórbida con otras entidades psiquiátricas, particularmente los de espectro ansioso. Es muy común escuchar el diagnóstico clínico “Depresión Mayor con síntomas ansiosos”, “Depresión Mayor con síntomas somáticos” o “Ansiedad Generalizada con síntomas depresivos”, como una “mezcla” de varias entidades categóricas que confluyen en tiempo y espacio en el mismo sujeto, pero cada vez hay más autores que confluyen que el espectro ansioso y afectivo son uno solo, y hay teorías que lo que conocemos actualmente como Eje II podría ser parte del mismo espectro. Diversos estudios han demostrado que los trastornos psiquiátricos, como la ansiedad o depresión, pueden estar relacionados, directa o indirectamente, como causa o como efecto, de enfermedades médicas y físicas **(111)**.

Por otro lado, Lara y Akiskal propusieron un modelo integrativo del afecto, conducta y trastornos de la personalidad, basados en sólo dos rasgos: *Miedo e Ira*. Hipotetizan que la mayoría de los trastornos psiquiátricos (Exceptuando esquizofrenia, personalidad esquizoide y los trastornos del desarrollo) podrían emerger a partir de los rasgos de miedo e ira, que se presentan excesivos y/o deficientes, creándose los temperamentos básicos: hipertímico, ciclotímico, depresivo y lábil. El “poco” miedo es la base para la hiperactividad observada en los pacientes hipertímicos con trastorno bipolar, manía monopolar, TDAH y otros trastornos disruptivos. . La ira excesiva es la base común para los trastornos bipolares, trastornos por impulsividad, Trastornos de la personalidad del cluster B, y muchas de la diátesis que terminan en abuso de sustancias. La “poca” ira es un sustrato para la inatención y puede contribuir a la depresión unipolar. El Miedo excesivo es característico de los Trastornos de Ansiedad con alta evitación del daño como la fobia social y el TOC. **(112)**.

Por todo lo anterior, los resultados en las escalas globales de la HAMA en el grupo que recibió la maniobra activa podrían interpretarse en función de que si hay una mejoría en el espectro afectivo la habrá también en el espectro ansioso, no porque sean interdependientes sino porque los dos pueden formar parte del mismo concepto.

Se han desarrollado tres modelos conceptuales para comprender la interrelación ansiedad-depresión dentro de la clínica. Estos tres modelos son el unitario, el dualista y el ansioso-depresivo. El modelo *unitario* propone que la depresión y la ansiedad son variantes de un mismo padecimiento pero que difieren cuantitativamente, y que la ansiedad y la depresión son variaciones temporales de un mismo trastorno con síntomas cambiantes a lo largo del tiempo. El modelo *dualista* propone por su parte que la depresión y la ansiedad son dos entidades clínicas distintas y distinguibles entre sí, pero que pueden coincidir en un momento dado. El modelo *ansioso-depresivo* propone que ésta entidad clínica es una mezcla de los dos síndromes fenomenológicamente distinta tanto a la depresión como a la ansiedad primaria. Debido a lo anterior es muy extraño que el Trastorno por Ansiedad Generalizada se presente como entidad única, ya que en el 90% de los casos presenta alguna morbilidad con otro diagnóstico del Eje I **(113)**

Para finalizar, la heterogeneidad de los trastornos depresivos y su alta comorbilidad con trastornos de la ansiedad, apoya aún más la teoría de que la depresión es una variable dimensional más que categórica. El tema del carácter dimensional o categorial de la depresión, así como de otros trastornos mentales, es un asunto de gran relevancia científica y clínica. Las implicaciones de la existencia de un modelo categorial en la actualidad para definir y estimar la presencia de un cuadro clínico han determinado que muchas investigaciones hayan puesto de manifiesto la posibilidad de la depresión a lo largo de un continuo, donde el extremo menos grave se encontraría la “personalidad depresiva” (Diagnóstico ausente en el actual DSM-IV) y en el extremo más grave se encontraría el Trastorno Depresivo Mayor. En éste sentido, se ha planteado la existencia de cierta forma de vulnerabilidad que explicaría la respuesta diferencial en cuanto a depresión se refiere. Así, se ha hablado de factores

cognitivos que unidos a factores sociales y genéticos, aumentan el riesgo de sufrir síntomas depresivos crónicos, y en su caso, síntomas depresivos resistentes a tratamiento o resultantes de una respuesta incompleta (Síntomas depresivos residuales).

Una de las implicaciones que conlleva a considerar la existencia de la depresión como una dimensión, es suponer el desarrollo de nuevas formas de evaluación capaces de diferenciar entre rasgos estables y estados puntuales de la afectación sobre el ánimo, ya que en la actualidad, la mayor parte de los cuestionarios de evaluación está basada en la clasificación categorial lo que dificulta la estimación de la condición dimensional. Adicionalmente, dado que la mayoría de éstos instrumentos han sido desarrollados sobre la base de la existencia de la presencia o ausencia del cuadro en función de los criterios diagnósticos, no es posible establecer sensibilidad sobre la determinación de niveles de afectación menos graves, que en la labor clínica tienen una gran relevancia pues permiten una estimación de la mejoría con la disminución de la sintomatología. Es por eso que se deberán tomar en cuenta éstos aspectos para una reconceptualización de los trastornos afectivos y ansiosos menos categórica, más dimensional y más integrativa **(114)**.

XI. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en éste trabajo permiten concluir que la Estimulación Magnética Transcraneal es un procedimiento efectivo y seguro para el tratamiento adyuvante de la depresión residual.

La modalidad de estimulación cada tercer día es un esquema de tratamiento adecuado para el tratamiento antidepresivo combinado en la presencia de síntomas residuales del Trastorno Depresivo Mayor.

En el presente estudio, la respuesta observada a la aplicación de la EMTr fue en general adecuada, sin embargo, dos sujetos de la muestra original presentaron recaída depresiva durante el estudio. Es importante recalcar que el papel antidepresivo de la EMTr aún no está del todo esclarecido y es necesario continuar las líneas de investigación relacionadas con el tema, por lo que es prioritario realizar nuevos estudios en diferentes entidades psicopatológicas, no sólo de entidades afectivas, sino en aquellas del espectro de la ansiedad.

La EMTr demostró ser eficaz como tratamiento antidepresivo al comparar las calificación globales de la HAMA, con lo que se sugiere que la EMTr tiene respuesta ansiolítica.

Los síntomas depresivos residuales que más respondieron en éste estudio fueron los de orden somático. Debido a lo anterior se debe considerar a la EMTr como una estrategia a utilizar en las entidades afectivas y ansiosas que impliquen secundariamente algún tipo de somatización.

La ansiedad no debe ser considerada como un espectro independiente de la depresión, ya que la mayoría de las hipótesis actuales sostienen que ansiedad y depresión, si no son un mismo concepto, sus síntomas forman parte de un continuum. Los hallazgos que sostienen que los tratamientos farmacológicos antidepresivos que mejoran los síntomas de

ansiedad sugieren reconsiderar las clasificaciones categóricas de los trastornos afectivos y tomar más en cuenta los criterios dimensionales.

Las limitaciones de éste estudio son la muestra pequeña, el diseño transversal y la falta de seguimiento longitudinal que permitiese conocer la evolución postratamiento con EMTr. Es necesario realizar diseños longitudinales que permitan estudiar el impacto del tratamiento específico de los síntomas depresivos residuales a largo plazo. Mediante el presente estudio, hemos propuesto una estrategia de tratamiento específico para los síntomas depresivos residuales.

La EMTr es una herramienta sencilla cuya ventaja principal es que puede manejarse como adyuvante de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Lo anterior puede ser de mucha utilidad para el clínico que encuentra problemas como efectos secundarios asociados a la ingesta de fármacos o a los problemas de apego al tratamiento farmacológico.

Además de nuevas líneas de investigación para la EMTr, se necesita interés en continuar investigando su papel tanto en el área básica como en la clínica, con el fin de que en un futuro no muy lejano deje de ser una herramienta exclusivamente de investigación y se convierta en un tratamiento aceptado y accesible en forma universal para los usuarios de los servicios de salud mental.

XII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Braun, Eliezer. Electromagnetismo: De la Ciencia a la Tecnología. La Ciencia para Todos. FCE, México, 2001
- 2.- Barker AT, Jalinous R. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet*; 1:1106-1107; 1985
- 3.- Jiménez-Guenchi A, González-Olvera J, Graff A. Las Aplicaciones de la Estimulación Magnética Transcraneal en Psiquiatría. *Salud Mental*; 25(4), 32-41: 2002.
- 4.- Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of Motor Evoked Potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol*; 106: 180-94: 1998
- 5.- Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/Response curves as a Method of Measuring Motor Cortical Excitability in Man. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 105: 340-4; 1996
- 6.- Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K. Safety of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation in Normal Volunteers. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 89: 120-30; 1993
- 7.- Wasserman EM, Wedegaertner FR, Ziemann U et al. Crossed Reduction of Human Motor Cortex Excitability By 1-Hz Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuroscience Letters*; 250: 141-4; 1998
- 8.- Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G. Transcranial Magnetic Stimulation and Epilepsy. *Clinical Neurophysiology*; 114: 777-798; 2003
- 9.- George MS, Wasserman EM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation improves mood in depression. *NeuroReport*, &:1853-1856: 1995

- 10.- Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Arana GW. Preliminary results concerning the roles of frequency and intensity in the antidepressant effect of daily left prefrontal rTMS. *Biol Psychiatry*, 43: 94-99: 1998.
- 11.- Bohnind DE, Shastri A, Mcconell KA, Nahas Z. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry*, 5: 385-394: 1999.
- 12.- Rossini D, Lucca A, Zanardi R. Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depressed Patients: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychiatry Research*; 137: 1-10; 2005
- 13.- Burt T, Lasanby S, Sackeim H. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5: 73-103: 2002
- 14.- Loo CK, Mitchell PB, Croker VM et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychological Medicine*, 33: 33-40: 2003.
- 15.- García-Toro M, Salva J, Daumal J, Andrés J. High (20-Hz) and Low (1-Hz) Frequency Transcranial Magnetic Stimulation as Adjuvant treatment in Medication-Resistant Depression. *Psychiatric Research: Neuroimaging*; 146: 53-57: 2006
- 16.- Fitzelgard PB, Benitez J, De Castella A. A Randomized, Controlled Trial of Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*; 163: 88-94; 2006
- 17.- Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT et al. A randomized controlled comparison of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Severe and resistant Nonpsychotic Major Depression. *Biological Psychiatry*; 53: 324-331: 2003.

18.- Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S. A Randomized, Controlled Trial With 6-Month Follow-Up of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Severe Depression. *American Journal of Psychiatry*; 164: 73-81; 2007.

19.- Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Refractory Depression By Influencing Catecholamine and Brain-Derived Neurotrophic Factors. *Pharmacopsychiatry*; 39: 52-59; 2006

20.- Eun JK, Woon RK, Sang EC, Kang HL. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Protects Hippocampal Plasticity in an Animal Model of Depression. *Neuroscience Letters*; 405: 79-83; 2006

21.- Pogarell O, Koch W, Pöppel G, Tatsch K. Striatal Dopamine Release After Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression: Preliminary Results of a Dynamic [¹²³I] IBZM SPECT Study. *Journal of Psychiatric Research*; 40: 307-314; 2006

22.- Shaul U, Ben-Shachar D, Karry R, Klen E. Modulation of frequency and duration of repetitive magnetic stimulation affects catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in human neuroblastoma cells: Implication for the antidepressant effect of rTMS. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 6; 233-241: 2003.

23.- Schüle C, Zwanzger P, Baghai T, et al. Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: An open follow up study. *Journal of Psychiatric Research*, 37: 145-153: 2003.

24.- Ormel, D. Common mental disorders and disability across cultures: results of the WHO collaborative study on psychological problems in general health care. *JAMA* 1994; 272: 1741-8.

- 25.- Postel J, Quételet C. Nueva Historia de la Psiquiatría. Fondo de Cultura Económica, Segunda Edición, 2004..
- 26.- Staner L. Biological and Clinical features of recurrent brief depression: A comparison with major depressed and healthy subjects, *Journal of Affective Disorders*, 1992; 26, 241-54
- 27.- Covinsky KE, Fortinsky RH, Palmer RM. Relation between symptoms of depression and health status outcomes in acutely ill hospitalized older persons. *Annals of Internal Medicine*, 1997; 126: 417-22.
- 28.- Rorsman B, Grasbeck A, Hagnell O, Lanke J, Ohman R, Ojesjo L. A prospective study of first-incident depression. The Lundby study, 1957-1972. *British Journal of Psychiatry*, 1990; 156:336-342
- 29.- Kendler, KS, Kessler RC, Walters EE, McLean C. Stressful life events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 152: 883-94,1995.
- 30.- Coryell W, Endicott J, Keller M. Major depression in a nonclinical sample: Demographic and clinical risk factors for first onset. *Archives of General Psychiatry*, 1992; 49: 117-24.
- 31.- Stephens JH, McHugh PR. Characteristics and long-term follow up of patients hospitalized for mood disorders in the Phipps Clinic, 1913-1940. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 1991; 179: 64-72
- 32.- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatry Association. Fourth Edition, 1994, Washington DC.
- 33.- Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: Differential binding of [3-H]-lysergic acid diethylamide and [3-H]-spiperidol. *Molecular Pharmacology*, 1998, 16: 687-699.

- 34.- Stahl, SM. Depression and Bipolar Disorders. En: Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cabridge University Press, 2000 UK, Second Edition.
- 35.- Vanhatalo S, Soinila S. The concept of chemical neurotransmission: Variations on the theme. *Annals of Medicine*, 1998; 30: 151-8.
- 36.- Cheramy, A, Lievel V, Glowinski, J. Dendritic release of dopamine in the substantia nigra. *Nature*, 1981; 289: 537-542.
- 37.- Stahl SM. When neurotrophic factors get on your nerves: Therapy for neurodegenerative disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998; 59(6): 149-50
- 38.- Taylor D, MacConell H. Substance P and the neurokinins, part 2: Novel peptide neurotansmitters in psychopharmacology. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999: 60(2) 77-8.
- 39.- Baldesarini RJ. Current status of antidepressants. *Clinical pharmacology and therapy*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1989: 50; 117-26.
- 40.- Elkin I, et al. National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program. General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 1989; 46: 971-82.
- 41.- Frank E, Kupfer DJ, Wagner EF. Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 1991; 48: 1053-9.
- 42.- Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Historia de los Antidepresivos. En: *Manual de Psicofarmacología Clínica*. 1ª Edición, 39-41; Ars Medica, 2005
- 43.- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Psychiatry*. 178: 234-241: 2001

- 44.- Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C: Does Mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs?. *Journal of Clinical Psychiatry*. 62: 358-361; 2001
- 45.- Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW. Antidepressant specificity in atypical depression. *Archives of General Psychiatry*; 45: 129-137; 1988
- 46.- Nierenberg AA, Feighner JP, Rudolph R et al: The treatment of Severe Depression: Is there an efficacy gap between the SSRIs and TCA antidepressant Generations? *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (9 Suppl) 55-61 98-100: 1994
- 47.- Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH et al. Initial antidepressant choice in primary care: Effectiveness and cost of fluoxetine vs. tricyclic antidepressants. *JAMA* 275: 1897-1902; 1996
- 48.- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*; 67 (suppl 6): 16-22: 2006
- 49.- Rush AJ, Fava M et al. Depression, IV: STAR*D treatment trial for Depression. *American journal of Psychiatry*, 2003: 160: 237
- 50.- Schatzberg AF, Demitrack MD, Reardon JP, Thase ME, Richelson E. Transcranial Magnetic Stimulation: Potential new Treatment for Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*; 68: 315-330: 2007
- 51.- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23: 56-62; 1960
- 52.- Bech P, Allerup P et al. The Hamilton Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1981; 63:290-299
- 53.- Williams JBW. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry*, 45: 742-47; 1988

- 54.- Hamilton M. The assessment of Anxiety states by Rating. *British Journal of Medical Psychology*. 32: 50-55; 1959
- 55.- Lobo A, Chamorro L. et al. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la Ansiedad. *Medicina Clínica*, 118: 493-99: 2002
- 56.- García Portilla MP et al. Banco de Instrumentos Básicos para la práctica de la Psiquiatría Clínica. 4ª. Edición. *Ars Médica*, Barcelona;93-94; 2006
- 57.- Beck AT, Ward CH et al. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*: 4: 561-71; 1961.
- 58.- Beck AT et al. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty five years of Evaluation. *Clinical Psychology Review*; 8: 77-100; 1988
- 59.- Hirschfeld RMA. Long-term drug treatment of unipolar depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 11: 211-217: 1996
- 60.- Kupfer DJ. Long-Term Treatment of Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*; 52 (Suppl 5): 28-34; 1991
- 61.- Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27: 241-247: 2002
- 62.- Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW. Recovery in Major Depressive Disorder. Analysis With The Table and Regression Models. *Archives of General psychiatry*, 39:905-910; 1982
- 63.- Paykel ES. Achieving gains beyond response. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Supp, 106: 12-17: 2002

- 64.- Cuffel BJ, Azocar F, Tomlin M, Greenfield SF. Remission, residual symptoms, and nonresponse in the usual treatment of major depression in managed clinical practice. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64: 397-402: 2003
- 65.- Kanai T, et al. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychological Medicine*, 33: 839-845: 2003
- 66.- Paykel ES. Remission and residual symptomatology in major depression. *Psychopathology*, 31: 5-14: 1998
- 67.- Mouchabac S, Ferreri M, Cabanac F, Bitton M. Residual symptoms after a treated major depressive disorder: In practice ambulatory observatory carried out of city. *Encephale*, 29: 438-444: 2003
- 68.- Mallick R, Chen J, Entsuah AR, Schatzberg AF. Depression-free days as a summary measure of the temporal pattern of response and remission in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64: 321-330: 2003
- 69.- Enns MW, Cox BJ, Pidlubny SR. Group cognitive behaviour therapy for residual depression: Effectiveness and predictors of response. *Cognitive Behaviour Therapy*, 31: 31-40: 2002
- 70.- Vinar O. Augmentation of the antidepressant effect of SSRIs with reboxetin in partial responders. *Psychiatrie*, 5 (Suppl 2): 145-146: 2001.
- 71.- Nierenberg AA et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60: 221-225: 1999.
- 72.- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H. Residual symptoms after partial remission: An important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25: 1171-1180: 1995

- 73.- Stahl SM, Zhang L, Damatarca C, Grady M. Brain Circuits determine destiny in depression: A Novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue and executive dysfunction in Major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (Suppl 14): 6-17: 2003
- 74.- Booj L et al. Predictors of mood response to acute tryptophan depletion: A reanalysis. *Neuropsychopharmacology*, 27: 852-861: 2002
- 75.- Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved?. *Psychiatric Services*, 52: 1469-1478: 2001
- 76.- Angst J, Gamma A, Sellaro R. Toward validation of atypical depression in the community: Results of the Zurich cohort study. *Journal of Affective Disorders*; 72(2): 125-138: 2002
- 77.- Mojtabai R. Residual symptoms and impairment in major depression in the community. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1645-1651.
- 78.- Gastó C et al. Residual symptoms in elderly major depression remitters. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003; 108: 15-19.
- 79.- Menza M, Marin H, Opper RS. Residual symptoms in depression: Can treatment be symptom-specific?. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64: 516-523: 2003
- 80.- Scott J et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *British Journal of Psychiatry* 2000; 177: 440-446.
- 81.- Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60: 7-11: 1999

- 82.- George MS, Nahas Z, Speer AM, et al. A controlled trial of daily transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48: 962-970; 2000.
- 83.- Cohen. *Statistical Power. Analysis for the Behavioral Sciences*, 1977
- 84.- Aizpiri JJ, barbado JA, Coronado D. *Habilidades en Salud Mental para Médicos Generales*. Sociedad Española de Medicina General, 1ª. Edición, 1996
- 85.- Jiménez L, García-Portillo MP et al. Factores Sociodemográficos. En: BobesGarcía J (Editor). *Comportamientos Suicidas. Prevención y Tratamiento*. *Ars Médica*, 1ª. Edición, 2006
- 86.- Medina-Mora ME, Borges G, Lara MC, Benjet C, et al. Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*. 26; 1-16; 2003
- 87.- Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-resistant Depressed Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychiatry research*; 137: 1-10; 2005
- 88.- Cincotta M, Borgheresi A, Guidi L. Remote Effects of Cortical Dysgenesis on the Primary Motor Cortex: Evidence from the silent period Following Transcranial Magnetic Stimulation. *Clinical Neurophysiology* 111: 1340-5; 2000
- 89.- Loo CK, Mitchell PB. A Review of the Efficacy of Transcranial magnetic Stimulation (TMS) treatment for Depression, and Current and Future Strategies to Optimize Efficacy. *Journal of Affective Disorders*, 88: 255-267; 2005
- 90.- González-Olvera J, Heinze G, Berlanga C. Respuesta Antidepresiva a la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva a 5 Y 20 Hz en Pacientes Vírgenes a Tratamiento Antidepresivo: Correlatos neurofuncionales con Tomografía por Emisión de Fotón Único. Tesis para obtener el Grado en Ciencias Médicas, en prensa, 2003

- 91.- Baeken C, Leyman L, De Raedt R, et al. Lack of Impact of Repetitive High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation of Mood in Healthy Female Subjects. *Journal of Affective Disorders*; 90: 63-66; 2006
- 92.- Brakeimer EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, et al. Positive Predictors for Antidepressive Response to Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS). *Journal of Psychiatric Research*; 41: 395-403; 2007
- 93.- De la Fuente R. Relación Médico Paciente. En: *Psicología Médica*. Fondo de Cultura Económica, 2ª Edición, 192-194; 2002
- 94.- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A et al. Therapeutic Efficacy of Right Prefrontal Show Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depresión: A Double-Blind Controlled Study. *Archives of General Psychiatry*; 56: 315-320; 1999
- 95.- Sachdev PS, McBride R, Loo C, Mitchell PM et al. Effects of Different Frequencies of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) on the Forced Swim Test Model of Depression in Rats. *Biological Psychiatry*; 51: 474-479; 2002
- 96.- Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, De Brux M. Brain Effects of TMS Delivered Over Prefrontal Cortex in Depressed Adults: Role of Stimulation Frequency and Coil-Cortex Distance. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*; 13; 459-470; 2001
- 97.- Nelson JC, Portera L, Leon AC. Residual Symptoms in Depressed Patients After Treatment with Fluoxetine or Reboxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*; 66: 1409-1414; 2005
- 98.- Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the treatment of Depression. Systematic Review and meta-analysis. *British journal of psychiatry*; 182: 480-491; 2003

- 99.- Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has Repetitive transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment for Depression Improved? A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Recent vs. the Earlier rTMS Studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 116: 165-173; 2007
- 100.- Zwanzger P, Eser D, Völkel N, Baghai TC et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Panic Attacks Induced by Cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4). *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 10: 285-289; 2007
- 101.- Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Rossi S et al. Repetitive Transcranial Stimulation (rTMS) in the Treatment of Panic Disorder (PD) with Comorbid Major Depression. *Journal of Affective Disorders*; 102: 277-280; 2007
- 102.- Prasko J, Bares M, Horacek J, Kopececk M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Obsessive Compulsive Disorder non-responding to SSRIs. *Psychiatrie*; 10; 89-94; 2006
- 103.- Rossi S, Cappa CF, Ulivelli M, De Capia A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for PTSD: Induced Merciful Oblivion or Elimination of Abnormal Hypermnesia. *Behavioural neurology*; 17: 195-199; 2006
- 104.- Chappa HJ. La Depresión Neurótica. En: *Distimia y Otras Depresiones Crónicas*. Editorial Médica panamericana, 1^a. Edición, 3-11; 2003
- 105.- Craig TKJ, Boardman AP, Mills K Daly-Jones O et al. the South London Somatization Study. 1. Longitudinal Course and the Influence of Early Life Experiences. *British Journal of Psychiatry*, 163: 579-88; 1993
- 106.- Fenichel O. Organo-Neurosis. En: *Teoría Psicoanalítica de las Neurosis*. Editorial Paidós, 1^a Reimpresión, 272-306; 2000

- 107.- Goldberg D, Mann A. Psiquiatría en Atención Primaria. En: Gelder M, López-Ibor JJ, Andreasen N. Tratado de Psiquiatría. Ars Médica, 1ª edición, 2003
- 108.- Karp JF, Buysse DJ, Houck PR, et al. Relationship of Variability in Residual Symptoms with Recurrence of Major Depressive Disorder During Maintenance Treatment. American Journal of Psychiatry; 161: 1877-1884; 2004
- 109.- Paykel ES, Abbott R, Moriss R, et al. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the Longitudinal Course of Bipolar Disorder. British Journal of Psychiatry; 189: 118-123: 2006
- 110.- Dombrovsky AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S et al. Residual Symptoms and Recurrence During Maintenance Treatment of Late-life Depression. Journal of Affective Disorders; 103: 77-82; 2007
- 111.- Sareen J, Jacobi F, Cox B, Belik SL. Disability and Poor Quality of Life Associated With Comorbid Anxiety Disorders and Pshysical Conditions. Archives of Internal Medicine, 166: 2109-2115; 2006
- 112.- Lara D, Akiskal H. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. Journal of Affective Disorders, 94; 89-103: 2006
- 113.- Díaz-Martínez A et al. La Relación entre Depresión y Ansiedad en el Contexto de la Clínica de los Trastornos Mentales. En: Actualización de la Guía Práctica "Manejo del Espectro Depresión-Ansiedad, 4º Consenso". Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 2007
- 114.- Agudelo D, Spielberger CD, Buela-Casal G. La Depresión: ¿Un Trastorno Dimensional o Categorical? Salud Mental. 30; 20-28; 2007