



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL**

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

DR. RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**Eficacia de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) de la corteza
prefrontal izquierda como terapia coadyuvante para los síntomas negativos
persistentes en la esquizofrenia**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA LA TESIS DE ESPECIALIDAD EN
PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:**

Dra. Rina María Zelaya Vásquez

Asesores:

Asesor teórico: Dr. Ricardo Arturo Saracco Alvarez

Asesor Metodológico: Dr. Jorge González Olvera

abril / 2010



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.

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	4
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO DE REFERENCIA.....	8
ANTECEDENTES.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	23
OBJETIVOS.....	24
HIPÓTESIS.....	25
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
TIPO DE ESTUDIO.....	26
POBLACIÓN EN ESTUDIO; SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	26
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	27
INTERVENCIÓN PROPUESTA Y PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN	31
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	38
CONCLUSIONES	42
ANEXOS	43
CARPETAS CERO.....	43
CONSENTIMIENTO INFORMADO	48
TABLA 1. ESTUDIOS REALIZADOS HASTA EL 2006 QUE EVALUARON A LA EMT COMO TRATAMIENTO PARA LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA	52
TABLAS Y GRÁFICAS DE LOS RESULTADOS.....	53
REFERENCIAS	62

Agradecimientos

A mis padres por su apoyo incondicional

A mis tutores por su enseñanza

A mis amigos que se han vuelto mis hermanos

A todos mis maestros de especialidad que me han acompañado directa e indirectamente en estos cuatro años.

A todos mis compañeros de residencia, ¡hacemos un gran equipo!

Lista de Tablas y Figuras

Tabla 1. Estudios realizados hasta el 2006 que evaluaron a la EMT como tratamiento para los síntomas negativos de la esquizofrenia	52
Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes en estudio	53
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes en estudio	53
Tabla 4. Tratamiento farmacológico recibido por los pacientes	53
Tabla 5. Medias (desviación estándar) de puntajes de escala PANSS total y 5 subescalas	54
Tabla 6. Medias (desviación estándar) para la escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia, la escala de Impresión Clínica Global (CGI) y Escala de Evaluación de síntomas extrapiramidales de Di Mascio.	54
Figura 1. Valores promedio de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas	55
Figura 2. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes totales de la escala de PANSS.	55
Figura 3. Valores promedio de la subescala de síntomas negativos de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas	56
Figura 4. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes de la subescala de síntomas negativos de la PANSS.	56
Figura 5. Valores promedio de la subescala de síntomas positivos de la PANSS al inicio al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas	57
Figura 6. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes de la subescala de síntomas positivos de la PANSS.	57
Figura 7. Valores promedio de la subescala de síntomas cognitivos de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas	58
Figura 10. Valores promedio de la subescala de síntomas afectivos	58

de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

Figura 9. Valores promedio de la subescala de síntomas de excitabilidad de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas **59**

Figura 8. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes de la subescala de síntomas cognitivos de la PANSS. **59**

Figura 11. Valores promedio de la escala Calgary para la depresión en la esquizofrenia al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas **60**

Figura 12. Valores promedio de la escala de Impresión Clínica Global al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas **60**

Figura 13. Valores promedio de la escala de evaluación de síntomas extrapiramidales de Di Mascio al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas **61**

Figura 14. Gráfica de correlación de los puntajes totales de la PANSS con los puntajes de la subescala de síntomas negativos de la PANSS. **61**

Abreviaturas

CGI: Escala de Impresión Clínica Global

CPDL: Corteza Prefrontal Dorsolateral

EMTR: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva

Htz: Hertz

PANSS: Escala de Síntomas Positivos y Negativos en la Esquizofrenia

sem: semanas

Resumen

Antecedentes: La esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos en que convergen disfunciones del pensamiento, de las emociones y del comportamiento con una prevalencia entre adultos en el rango de 0.5 a 1.5%. La Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) se trata de un método no invasivo que ha sido ampliamente utilizada en el estudio y tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. Se han realizado varios estudios para evaluar la EMTr como tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia encontrando resultados poco concluyentes. **Metodología:** Se realizó un estudio abierto en el que se incluyeron 10 pacientes varones con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide sin comorbilidad psiquiátrica con síntomas negativos persistentes (puntuación en la subescala de síntomas negativos del PANSS >21 puntos y un puntaje en la subescala de síntomas positivos del PANSS <24 puntos) bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. Cada paciente recibió 2 sesiones de EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) izquierda durante 8 semanas. Se evaluaron los cambios a las 4, 8 y 12 semanas después de iniciar la maniobra en los puntajes del PANSS de 5 factores, la Escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia, la Escala de Impresión Clínica Global y la Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales de Di Mascio. **Análisis estadístico:** Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para la descripción de características clínicas y demográficas del grupo de pacientes. Para la comparación de los puntajes basal, mensuales y final de la subescala de síntomas negativos del PANSS y las otras escalas descritas, se utilizaron pruebas no paramétricas para comparación de medias. **Resultados:** En los valores totales de la PANSS se encontraron diferencias significativas entre el puntaje basal y la semana 4 ($Z = -2.386$, $p = 0.017$) y el puntaje basal y la semana 8 ($Z = 2.556$, $p = 0.011$). En la subescala de síntomas negativos de la PANSS hubo diferencias entre la semana 4, semana 8 y semana 12 comparados con el puntaje basal ($Z = -2.692$, $p = 0.007$; $Z = -2.825$, $p = 0.005$; $Z = -2.680$, $p = 0.007$, respectivamente). Para la subescala de síntomas afectivos de la PANSS se encontraron diferencias entre la semana 4, semana 8 y semana 12 contra el puntaje basal ($Z = -2.156$, $p = 0.031$; $Z = -2.200$, $p = 0.028$; $Z = -2.254$, $p = 0.024$). En la escala CGI se encontraron diferencias significativas entre el puntaje a las 4 y 8 semanas comparado con el puntaje basal ($Z = -2.251$, $p = 0.024$; $Z = -2.460$, $p = 0.014$ respectivamente). Se encontró una correlación significativa entre la diferencia de los puntajes basales y los valores a la semana 8 (valores delta) de los puntajes totales de la PANSS y la subescala de síntomas negativos de la PANSS ($Pearson = 0.670$, p de dos colas = 0.034). **Discusión y conclusiones:** La EMTr de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda aplicada a 5 Htz en el esquema de 2 veces por semana, es útil en reducir la severidad de síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia paranoide. Se trata de un tratamiento seguro y adecuado para el escenario clínico convencional, bien tolerado y aceptado por los pacientes. Hace falta mayor investigación con estudios controlados que permitan reducir el efecto subjetivo de la maniobra y que de forma más rigurosa nos permitan evaluar la efectividad de la maniobra.

Introducción

Marco de referencia

La esquizofrenia es uno de los trastornos más estudiados en la psiquiatría. En ella convergen disfunciones del pensamiento, de las emociones, de la percepción, del movimiento y del comportamiento. Estas alteraciones afectan diversas áreas del funcionamiento de los pacientes en forma variable a lo largo de la vida. La esquizofrenia es una patología que se ha observado en todo el mundo, con una prevalencia entre adultos en el rango de 0.5 a 1.5%. El 60% de los pacientes requiere de apoyo continuo, debido al grado de disfunción que generan y hasta el 10% de los pacientes con esquizofrenia llegarán a un suicidio consumado. La prevalencia reportada en México de Trastornos psicóticos es de 0.7% ¹. En cierta forma podríamos decir que la esquizofrenia es un modelo humano que refleja los procesos de maduración biológica y psicológica del individuo. Es un padecimiento mental común, inicia por lo regular durante la adolescencia y principios de la edad adulta.

Los signos y síntomas de la esquizofrenia son variados. Dentro de ellos se observan los denominados síntomas positivos como alteraciones en la sensopercepción (alucinaciones), del pensamiento (delirios), del lenguaje (discurso desorganizado), así como conductas sociales y motoras desorganizadas y estereotipadas. Los llamados síntomas negativos incluyen alteraciones como la dificultad para la iniciación de actividades con propósito (volición), empobrecimiento del discurso y de la creatividad (alogia), alteración de la expresión emocional (afecto aplanado), y pérdida para experimentar placer (anhedonia). Dentro de las funciones cognitivas, se alteran principalmente la memoria, la atención y la ejecución de tareas. La diversidad de signos y síntomas sugieren un problema más amplio como la existencia de circuitos cerebrales disfuncionales a través del todo el cerebro. El resultado final es que el cerebro no puede procesar la información que recibe de forma eficiente y no

puede cumplir sus funciones de forma efectiva, lo que se traduce tanto en síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia ².

Las bases biológicas de la esquizofrenia aún distan mucho de ser claras, la hipótesis dopaminérgica ha jugado un papel preponderante en algunas de las dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia. Se ha considerado que una hiperactividad en la vía mesolímbica, se encuentra correlacionada con la presencia de los síntomas positivos. Los síntomas negativos, en cambio, se han relacionado con una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal, ya que se observa que al utilizar antagonistas serotoninérgicos que facilitan indirectamente la liberación de dopamina a nivel prefrontal, disminuyen los síntomas negativos.

Así mismo, los pacientes con síntomas negativos presentan una pérdida de la materia gris y blanca en las estructuras del hemisferio izquierdo, incluyendo el lóbulo temporal, el cíngulo anterior y la corteza frontal medial. Tal pérdida parece ser más evidente en las regiones prefrontales que se conectan con estructuras temporales anteriores, como es la región dorsolateral ³.

Se han detectado 3 regiones hipoperfundidas de la corteza prefrontal en pacientes esquizofrénicos, la lateral, orbital y media, lo que se ha llamado hipofrontalidad. También hay disminución del flujo en regiones temporales inferiores y parietales, que sabemos se encuentran interconectadas. Así mismo, hay regiones con aumento en la perfusión como el tálamo y el cerebelo lo que puede estar relacionado con las alucinaciones auditivas.

Andreasen en 1997 ² encontró que una muestra de 17 pacientes esquizofrénicos de reciente diagnóstico y vírgenes a tratamiento tenían amplias áreas de hipoperfusión en varias regiones de la corteza prefrontal bilateral, incluyendo las áreas 8 y 46 de Brodman que regulan la memoria de trabajo y la atención y el área 6, que es el área motora suplementaria. Los pacientes también mostraron decremento bilateral en la perfusión de las áreas órbita frontales, las que tienen un importante rol en la emotividad y el juicio social. Las áreas que tuvieron

incremento en la perfusión fueron las posteriores, incluyendo la corteza de asociación occipito-parietal ².

Síntomas Negativos Persistentes

El concepto de síntomas negativos persistentes propuesto por Buchanan en el 2007, debe cumplir una serie de criterios:

1. Son primarios a la enfermedad
2. Son secundarios pero no han respondido a los tratamientos usuales para tales síntomas
3. Interfieren con la habilidad del paciente para cumplir con sus funciones normales
4. Persisten durante los periodos de estabilidad clínica
5. Representan una necesidad terapéutica no resuelta

Además deben estar presentes por un mínimo de 6 meses y su severidad se traduce en una necesidad clínica de intervención terapéutica. Además de que deben ser medibles mediante escalas en el contexto clínico. Se considera que la prevalencia de tales síntomas oscila entre el 15 y el 20% aunque probablemente sea mayor ⁴.

En el contexto de la investigación clínica, los síntomas negativos persistentes deben ser definidos como los que tengan una severidad al menos moderada según escalas clínicas validadas como la Escala de Síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia (PANSS) y la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), que se establezca un punto de corte para síntomas positivos según una escala validada como la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) o PANSS, que exista un nivel bajo de síntomas depresivos según una escala validada como la Escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia (CDS) y un nivel bajo de síntomas extrapiramidales según una escala validada. Deben también tener un tiempo de

duración de al menos 4 semanas anteriores al inicio del estudio, evidenciado mediante entrevistas o por expedientes clínicos ⁴.

La FDA (Food and Drug Administration) recientemente ha considerado los síntomas negativos como un blanco de investigación para nuevos tratamientos, debido a su prevalencia y alto impacto deletéreo en la población psiquiátrica. Actualmente como posibilidades terapéuticas se cuenta con fármacos como los antipsicóticos de segunda generación, a pesar de que la evidencia que los señala como más efectivos que los de primera generación en el tratamiento de los síntomas negativos es controversial. Otro tipo de medicamentos son los agentes glutamatérgicos como la d-cicloserina y la glicina, con resultados poco esperanzadores, el amisulpiride y la selegilina (IMAO-B), que a pesar de no ser usada ampliamente, ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados.

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT)

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) fue introducida por Baker en 1985 y a partir de 1990 se empezó a probar como una forma de tratamiento para diferentes trastornos psiquiátricos, especialmente en la depresión ya que existe evidencia de que tanto la EMT de alta y baja frecuencia aplicada a la corteza prefrontal izquierda y derecha tiene efectos antidepresivos.

Se trata de un método no invasivo que utiliza campos magnéticos alternantes para inducir corrientes eléctricas en el tejido cortical en diferentes áreas cerebrales ⁵ y se ha utilizado para estudiar la excitabilidad cortical motora y los mecanismos corticales inhibitorios.

Aún no se han podido establecer los parámetros óptimos de tratamiento en los diferentes trastornos psiquiátricos, tales como la frecuencia, intensidad, duración y localización del estímulo, así como el número total de veces de aplicación del estímulo necesario. Por otra parte, en los diferentes estudios se han utilizado diferentes tipos de bobinas y se han puesto de diferentes formas

sobre el cuero cabelludo. Uno de los principales problemas en los estudios clínicos controlados usando EMT es la falta de un placebo confiable. Un placebo ideal debería producir las mismas sensaciones somáticas (pequeñas contracciones del cuero cabelludo) que la EMT real, pero sin estimular la corteza cerebral. Lo que más se ha utilizado a manera de placebo es dirigir la bobina a 45° o 90° en sentido opuesto de la cabeza para dirigir el campo magnético lejos de la corteza cerebral, pero se ha encontrado que el cerebro puede ser estimulado de todas formas y que los sujetos pueden ser capaces de distinguir entre la EMT real y la EMT falsa. Una solución sería desarrollar una nueva bobina de EMTr que tenga la capacidad de inducir tanto una estimulación real como una falsa, esta última generando un campo magnético por debajo del umbral de activación de neuronas corticales pero lo suficientemente fuerte como para estimular el cuero cabelludo.

Una variable frecuente de los estudios que utilizan la EMT en la esquizofrenia es la frecuencia de la estimulación. Muchos estudios han encontrado que tras una EMT de alta frecuencia (>1Hz) o repetitiva (EMTr) hay un aumento de la excitabilidad en varias áreas cerebrales, mientras que tras una EMT de baja frecuencia (<1Hz) la excitabilidad cortical disminuye. La excitabilidad cortical también depende de la intensidad y duración de la estimulación^{6, 7}. Las intensidades más altas inducen mayor activación cortical y los trenes prolongados de estimulación se correlacionan con cambios más duraderos en la excitabilidad cortical.

Los efectos adversos potenciales con el uso de EMTr son las convulsiones, que ocurren más frecuentemente con estimulaciones de larga duración (por ejemplo 10 segundos continuos), con intervalos de descanso cortos entre un tren y otro (menos de 1 segundo), cuando se utilizan frecuencias mayores a 20Hz y con intensidades de estimulación mayores al 100% del umbral motor. Estas se presentan muy rara vez⁸. Un efecto adverso común son las cefaleas transitorias de leve severidad que se presentan en un 10% de las

ocasiones. Sus efectos neuropsicológicos son poco claros ya que muy pocos estudios han llevado a cabo pruebas neuropsicológicas completas. En casos aislados han sido reportados empeoramiento de una acatisia o tinnitus previamente existente. En general la EMTr es reportada como una maniobra bien tolerada, no dolorosa y con pocos efectos adversos ⁹.

Uso de la Estimulación Magnética Transcraneal en la Psiquiatría

La EMTr ha sido ampliamente utilizada en el estudio de trastornos neuropsiquiátricos, tanto como herramienta de investigación como terapéutica. La Estimulación Magnética Transcraneal ofrece una vía innovadora de estudiar la excitabilidad de la corteza, la conectividad regional cortical, la plasticidad de las respuestas cerebrales y funciones cognitivas en el estado de enfermo, tales como un aumento en la velocidad de respuesta en las pruebas de razonamiento análogo con la estimulación de la corteza prefrontal izquierda.

Como opción terapéutica ha sido ampliamente utilizada en modelos de depresión ya que se ve que hay una mejoría del estado de ánimo de pacientes deprimidos cuando se estimula la corteza prefrontal. Se han visto resultados positivos tanto en la estimulación de la CPF izquierda como en la derecha, lo que sugiere que puede ejercer su acción beneficiosa a través de diversos mecanismos de acción aún no comprendidos en su totalidad. LA FDA (Food and Drug Administration) considerará a futuro aprobar su uso clínico rutinario para el tratamiento de la depresión en Estados Unidos. Mientras tanto es razonable que el tratamiento esté disponible para los pacientes que no responden a los tratamientos habituales ⁹.

La EMTr o de alta frecuencia de las áreas frontales modula la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico y mesoestriatal tanto en animales como humanos demostrado por un incremento selectivo en la concentración de dopamina en el estriado dorsal y la corteza del núcleo accumbens en experimentos con animales ^{10, 11} y por una liberación significativa de la dopamina

en el espacio extracelular del núcleo caudado y el putamen izquierdo en humanos, demostrado por Tomografía por Emisión de Positrones (PET) ¹². Numerosos estudios han mostrado una hipoactividad frontal de predominio izquierdo en los pacientes esquizofrénicos o severamente deprimidos y la EMTr puede revertir este hipometabolismo ⁸.

Corteza Prefrontal en los Síntomas Negativos de la Esquizofrenia

La corteza prefrontal humana es esencial en el control e integración de las emociones, la cognición y la regulación del sistema nervioso autónomo. Numerosas conexiones neuronales bidireccionales se originan en la corteza prefrontal extendiéndose virtualmente a todas las demás áreas de asociación cortical, la región insular, el sistema límbico incluyendo estructuras talámicas y los ganglios basales ^{13, 14, 15}. Las lesiones traumáticas o quirúrgicas de la corteza prefrontal llevan a un síndrome caracterizado por apatía, que nos recuerda a los síntomas negativos de la esquizofrenia. La corteza prefrontal también modula la actividad dopaminérgica mesencefálica, tanto por una vía activadora como por una vía inhibitoria, lo que permite una regulación sumamente fina de la actividad dopaminérgica por medio de la corteza prefrontal ^{13, 16}. La vía activadora es por medio de proyecciones glutamatérgicas directas e indirectas a las células dopaminérgicas. La vía inhibitoria es mediante las eferencias glutamatérgicas prefrontales a las interneuronas GABAérgicas mesencefálicas y a las neuronas GABAérgicas estriatomesencefálicas. El modelo de la doble modulación del sistema dopaminérgico mesolímbico ha sido recientemente sustentado por estudios que demuestran que la concentración dopaminérgica extracelular en el núcleo accumbens, disminuye o incrementa después de la estimulación de la corteza prefrontal a baja o alta frecuencia respectivamente ^{17, 8}.

Considerando que las aferencias prefrontales no hacen sinapsis directa con las neuronas dopaminérgicas mesoaccumbales, la principal pregunta que surge es porqué las diferentes frecuencias de estimulación de la corteza

prefrontal, tienen influencias opuestas en estas neuronas. La estimulación prefrontal a 60Hz produce el incremento esperado de liberación de dopamina en el accumbens, a la misma amplitud que la estimulación a 10Hz la disminuye^{17, 8}. Debido a estos resultados la corteza prefrontal parece ser en particular una región adecuada para la EMTr para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Así mismo, también hay estudios en animales que documentan la influencia de la transmisión dopaminérgica prefrontal en el receptor D1 neocortical para una función prefrontal óptima. Estas observaciones han llevado a formular la hipótesis que una transmisión dopaminérgica deficiente en los receptores D1 en la corteza prefrontal puede estar implicada en los déficits cognoscitivos y los síntomas negativos de la esquizofrenia⁸.

Antecedentes

Uso de la EMTr en la Esquizofrenia

La EMTr brinda la posibilidad de una modulación de la actividad neuronal de áreas de la corteza cerebral y circuitos neuronales tanto de forma directa, usando la transmisión transináptica, como de forma indirecta. La eficacia de la EMTr en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia puede ser debida a la activación de la corteza frontal^{18, 19}. Otro factor contribuyente de igual importancia es el efecto liberador de dopamina en el sistema cerebral mesolímbico y mesoestriatal cuando se usa la EMTr en la corteza prefrontal, ya que se sabe que las estructuras cerebrales mesolímbicas juegan un papel importante en la patogénesis de los síntomas negativos de la esquizofrenia tales como la anhedonia o la apatía^{20, 21}. Estudios en ratas han demostrado un aumento selectivo de la concentración de dopamina en el estriado dorsal y núcleo accumbens después de la aplicación de estimulación de alta frecuencia en el lóbulo frontal. Este efecto ha sido demostrado de igual forma en el humano

por medio de métodos de imagen funcional. Strafella, usando Tomografía por Emisión de Positrones (PET), encontró que la EMTr de alta frecuencia utilizada en la corteza prefrontal induce la liberación de dopamina en el núcleo caudado ipsilateral en voluntarios sanos. Por tanto es posible que la mejoría de los síntomas negativos después de la EMTr sea causada por la activación de los sistemas mesolímbicos y mesoestriatales ¹².

Por otra parte, un número creciente de estudios que usan paradigmas basados en la EMTr apoyan la noción de que los mecanismos de inhibición cortical pueden estar deficientes en los pacientes con esquizofrenia ^{6,7}.

La hipoactividad de la corteza cerebral juega un papel importante en la patofisiología de los síntomas negativos de la esquizofrenia ²², por tanto, la EMTr de alta frecuencia podría revertir dicha hipoactividad y disminuir tales síntomas. De forma contraria, los síntomas positivos tales como las alucinaciones, están asociados con una hiperactividad de las áreas temporoparietales y por tanto se debería encontrar beneficio con la aplicación de EMTr de baja frecuencia en dichas áreas.

También se ha visto una relación entre los bajos niveles séricos de ácido homovanílico con la severidad de los síntomas negativos. Arends en el 2004 ²³ demostró, por medio de EEG, una activación cortical significativa, al mismo tiempo que se presentó mejoría de los síntomas negativos, además de un incremento en la modulación cardiovagal y en la concentración sérica de ácido homovanílico ^{23, 8}. Estos datos sugieren una asociación directa entre la mejoría psicopatológica gracias a la EMTr y los cambios correspondientes en la actividad monoaminérgica y la función del sistema nervioso autónomo ⁸, lo que podría ser otro mecanismo por el cual la EMTr podría beneficiar a los pacientes con síntomas negativos.

Modelos aplicados a los Síntomas Negativos de la Esquizofrenia

Hasta el 2006 se habían llevado a cabo once estudios que evaluaron el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia utilizando EMTr y se han incluido en total 172 pacientes ¹⁸. Estos estudios son difíciles de comparar, ya que difieren tanto en la heterogeneidad de los síntomas de los sujetos de estudio, como la frecuencia y localización del estímulo. Seis de ellos fueron ciegos y 5 fueron abiertos, en todos se utilizó estimulación de alta frecuencia y se aplicó a pacientes con un predominio de síntomas negativos que tomaban antipsicóticos tanto típicos como atípicos, los cuales se mantuvieron sin cambios durante el estudio. Seis de estos estudios encontraron una reducción en la severidad de los síntomas pero en dos, la reducción fue considerada insignificante ^{24, 25, 26, 27, 28}. Diez sesiones fue el máximo que se utilizó en todos los estudios excepto en el estudio de Sachdev ²⁸ en el que se dieron 20 sesiones. Dado que sabemos, gracias a los estudios realizados en modelos de depresión, que el efecto terapéutico de la estimulación incrementa con el número de impulsos aplicados, la pregunta resultante es si a mayor número de sesiones de EMTr hay un mayor efecto ¹⁸. En el estudio de Sachdev et al ²⁸, que hasta el momento es que el ha aplicado mayor número de sesiones, se encontró una reducción de la subescala de síntomas negativos del PANSS del 33%, considerada como una respuesta importante y esta se mantuvo después de 1 mes de seguimiento.

Los dos primeros estudios con EMTr dirigidos a pacientes con esquizofrenia fueron estudios abiertos en los que se utilizó estimulación de baja frecuencia de la corteza prefrontal con bobinas circulares ^{29, 8}. Geller en 1997 ²⁹ describió una mejoría transitoria en 2 de los 10 pacientes tratados con 15 pulsos sobre cada lado de la corteza prefrontal ^{29, 8}. Feinsod et al., en 1998, trató a 10 pacientes con EMT en la corteza prefrontal derecha con una frecuencia de 1Hz en dos sesiones diarias de 1 minuto por 10 días. Encontró una reducción significativa en la calificación de la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica

(BPRS) en 7 pacientes, pero esta mejoría estuvo relacionada con la disminución de síntomas como inquietud tensión y ansiedad y no como una reducción de los síntomas psicóticos ⁸.

Klein en 1999 ³⁰ estudió los efectos de la EMT de baja frecuencia en los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia en 31 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que se encontraban hospitalizados y bajo medicación, y que tenían una exacerbación de los síntomas psicóticos. Este fue un ensayo clínico controlado doble ciego, en donde los sujetos se aleatorizaron para recibir EMT activa o falsa. Se estimuló la corteza prefrontal derecha con una bobina circular a una frecuencia de 1Hz en sesiones de 20 minutos por 10 días. Se usaron evaluaciones como el PANSS, la escala de Depresión de Hamilton y el BPRS al final de cada semana de tratamiento y después 1 y 4 semanas después del tratamiento, encontrándose una leve mejoría en todas las escalas en ambos grupos pero sin encontrar diferencias significativas entre la EMT activa y la falsa ³⁰.

Tres pequeños estudios han encontrado efectos promisorios con la EMTr en los pacientes con esquizofrenia. Cohen en 1999 encontró una reducción significativa en los síntomas negativos evaluados mediante el PANSS en un estudio abierto de 6 pacientes tratados con EMTr a una frecuencia de 20Hz, aplicada en la corteza prefrontal izquierda por dos semanas con una bobina en forma de ocho. Notó también una mejoría significativa en la subescala de reproducción de memoria visual de la escala de memoria de Wechler. Es importante recalcar que en este estudio no se evaluaron síntomas de depresión ⁶.

Rollnik en el 2000 ²⁴, estudió a 12 pacientes esquizofrénicos con un brote psicótico agudo y les aplicó EMTr de alta frecuencia (20Hz) con una bobina en forma de ocho en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda o dominante al 80% del umbral motor durante 10 días. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir EMTr activa o falsa durante 2 semanas y fueron evaluados mediante

BPRS, el Inventario de Depresión de Beck (IDB), el Inventario de Ansiedad Rasgo Estado y un prueba de conexión numérica para monitorear la función del lóbulo frontal. Los valores del BPRS fueron significativamente menores en la EMTr activa que en la falsa al final de la segunda semana y este efecto no fue explicado por la disminución de los síntomas depresivos, ya que no hubo cambios significativos en el resultado del IDB. No hubo cambios significativos en las otras escalas de evaluación y los autores no diferenciaron entre síntomas negativos y positivos ²⁴. De la misma forma, Nahas realizó en 1999 ^{31, 32} un estudio placebo doble ciego controlado con ocho pacientes esquizofrénicos, reportando un mejoría en los síntomas negativos, evaluados mediante la escala SANS al día siguiente después de una sola sesión de EMTr a una frecuencia de 20Hz en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda ^{8, 31, 32}.

Por otra parte, Jandl en el 2004 ²⁶ realizó un estudio abierto donde observó una mejoría importante en los síntomas negativos medidos con la escala SANS tras la aplicación de EMTr a una frecuencia de 10Hz, en 10 pacientes esquizofrénicos. En este estudio se vieron diferencias interhemisféricas y regionales en el EEG, particularmente un decremento en el poder de la banda delta y beta y un incremento en el poder de la banda alfa 1 en la región frontotemporal del hemisferio derecho, así como un decremento en la actividad beta en el área temporal y occipitoparietal izquierda ²⁶.

Hajak ²⁵ realizó un ensayo clínico de EMTr de alta frecuencia contra placebo con 20 pacientes esquizofrénicos en el 2004, en el que además de las evaluaciones clínicas se les realizó un ECD-SPECT (technetium-99 bicisate Single Emisión Computed Tomography) antes y después del tratamiento con EMTr. Se encontró que la EMTr de alta frecuencia se relacionó con una reducción significativa de los síntomas negativos junto con un empeoramiento de los síntomas positivos. No se encontraron diferencias en el flujo sanguíneo cerebral de ninguna región cerebral con el ECD SPECT en ninguno de los grupos, por lo tanto, estos datos no apoyan la hipótesis de que los efectos sobre

los síntomas negativos que tiene la EMTr no sean por la activación cortical frontal o por la alteración en la actividad en la corteza cingular anterior y que probablemente, tenga más que ver con la corrección de la neurotransmisión dopaminérgica disfuncional que se ha visto asociada con los síntomas negativos y los depresivos. Este incremento en la neurotransmisión dopaminérgica puede también explicar el porqué la EMTr de alta frecuencia se vió asociada a la exacerbación de los síntomas psicóticos y porque no se considera afectiva en el tratamiento de los delirios ²⁵.

Debido a la baja resolución del SPECT en comparación con el PET, los cambios en la actividad en distintas áreas cerebrales son difíciles de detectar y puede explicar el porqué este estudio no demostró efectos neurobiológicos mediante las imágenes por SPECT. Es probable que estudios que utilicen neuroimagen funcional desde paradigmas de activación con pruebas cognitivas, sean más sensibles en detectar cambios que el SPECT. Este estudio es importante debido a que a pesar de que encontró resultados positivos con la EMTr, los hallazgos por SPECT y el dato del incremento de los síntomas positivos son discordantes a lo reportado en el resto de la literatura.

Jin en el 2005 ²⁷ estudió a 27 pacientes esquizofrénicos con síntomas negativos marcados y les aplicó EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral de forma bilateral a distintas frecuencias (entre 8 y 13 Hz ó frecuencia alpha, 3Hz, 20Hz) así como EMTr falsa. La base teórica de este estudio fue la hipótesis de que la frecuencia cerebral alpha que puede ser detectada usando electroencefalograma, está asociada a la ocurrencia y severidad de los síntomas negativos de la esquizofrenia. Sus resultados confirmaron su hipótesis ya que la EMTr a frecuencia alpha (8-13Hz) llevó a una reducción mucho mayor de los síntomas negativos que cualquiera de las otras modalidades de tratamiento ²⁷.

Existen además, 2 estudios extra llevados a cabo en el 2007, que estudian el efecto de la EMTr sobre los síntomas negativos. El primero es el de

Mogg et al ³³ quienes estudiaron a 17 pacientes diestros con predominio de síntomas negativos, que se definió como un resultado en la subescala de síntomas negativos del PANSS mayor a 20. De forma aleatoria recibieron durante 10 días EMTr activa o falsa sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Se les evaluó al terminar las sesiones y nuevamente 2 semanas después. No se encontró diferencia significativa en la subescala de síntomas negativos del PANSS entre los dos grupos en ninguna de las evaluaciones, ni tampoco se encontraron cambios en los síntomas positivos, anímicos o calidad de vida percibida (medida con la escala Schizophrenia Quality of Life Scale SQLS). Tampoco se cumplieron los criterios de respuesta (disminución del 20% de la calificación de la subescala de síntomas negativos del PANSS basal), pero en la última evaluación se observó mejoría en una prueba de aprendizaje verbal en el grupo que recibió EMTr activa, lo que nos sugiere que la EMTr puede tener un efecto benéfico en la función cognitiva, particularmente en la evocación retardada y probablemente también en la función ejecutiva, ya que también se vió cierta mejoría en la prueba Stroop para tareas verbales seriadas con interferencia. Estos efectos solo se encontraron en la medición realizada 2 semanas después del tratamiento, lo que sugiere la posibilidad de que sea un efecto retardado. Este es un hallazgo significativo, ya que el deterioro cognitivo es muy común y problemático y en la actualidad no se dispone de un tratamiento efectivo ³³.

Es importante considerar que el grupo que recibió la EMTr activa era de mayor edad que los que recibieron EMTr falsa. En los pacientes deprimidos existe evidencia de que la distancia entre el cuero cabelludo y la corteza prefrontal va aumentando con la edad, por lo que la EMTr es menos efectiva como tratamiento antidepresivo en pacientes mayores, lo que podría también suceder en pacientes esquizofrénicos y consecuentemente disminuir el efecto terapéutico. Además, el grupo de más edad tenía lógicamente más tiempo de duración de la enfermedad, lo que podría también mermar la respuesta al tratamiento ³³.

El siguiente estudio es el de Pikryl et al.¹⁸ quienes evaluaron el efecto de la EMTr a 10Hz en la corteza prefrontal izquierda en 15 sesiones de estimulación, aplicada a 22 pacientes esquizofrénicos en los que la medicación antipsicótica se mantuvo intacta. Este fue un estudio placebo controlado doble ciego, en donde de forma aleatoria 11 pacientes recibieron EMTr activa y 11 EMTr falsa. Se encontró una reducción estadísticamente significativa en la severidad de los síntomas negativos, generales y afectivos en los sujetos que recibieron la EMTr activa. Fueron evaluados mediante la escala de Depresión de Montgomery Asberg (MADRS), la escala de Depresión de Calgary para Esquizofrenia (CDSS), la Escala de Síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia (PANSS), la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) y la Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). En este estudio no se encontraron cambios en los síntomas positivos de la esquizofrenia

18

Es importante mencionar que otros estudios con EMTr de alta frecuencia no han probado efectividad en la reducción de los síntomas negativos. Uno de estos es el estudio de Holi et al. en 2004³⁴, con 22 pacientes esquizofrénicos, en el que los autores concluyeron que la EMTr de alta frecuencia en la corteza prefrontal izquierda tiene un efecto terapéutico no específico. Como instrumentos de evaluación se utilizaron el PANSS, el MMSE (Mini Mental State Examination o Mini Examen del Estado Mental) para evaluar función cognitiva y el SCL-90 que es un cuestionario de auto reporte para recolectar la visión subjetiva de los pacientes en los cambios sintomáticos. Se observó una mejoría significativa en todas las mediciones excepto el MMSE, tanto en el grupo con EMTr activa como en el grupo con EMTr falsa (control), incluso siendo mayor la mejoría en el grupo control que en el activo. EL SCL-90 fue la única medida que mejoró únicamente en el grupo con EMTr activa pero esta diferencia no fue significativa. Hay que considerar que los sujetos evaluados eran pacientes crónicos y severamente enfermos (PANSS >100) lo que en parte puede explicar

los resultados ³⁴. Novak en el 2006 realizó un estudio con 16 pacientes en el que no encontró un cambio significativo en la severidad de los síntomas negativos con la EMTr activa, comparada con EMTr falsa. En este estudio sí se encontró disminución de los síntomas positivos y afectivos ¹⁸.

La EMTr de alta frecuencia también ha sido utilizada para tratar a dos sujetos con síntomas catatónicos prominentes, encontrando mejoría con el tratamiento. Un hallazgo interesante fue que el umbral motor de estos pacientes fue extremadamente alto. En este caso, los efectos de la EMTr se pueden parecer a los de la Terapia Electroconvulsiva ^{35, 36}.

Conclusión

La EMTr puede producir cambios en la actividad cortical en las áreas ventrales y dorsoestriatales, pero se debe tener en cuenta que existen otras áreas cerebrales que también pueden ser objeto de estimulación, ya que estudios recientes han identificado ciertas anomalías en la activación de regiones como el globo pálido izquierdo, el núcleo caudado bilateral y la corteza prefrontal y temporal derechas, que se asocian con los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos ³³.

Son necesarios más estudios controlados, números de muestra mayores y periodos de seguimientos más largos, así como estudios en los que se usen parámetros de estimulación constantes, para que sean comparables entre sí. De esta forma se contará con un mayor nivel de evidencia científica para poder establecer de forma certera la eficacia de la EMTr en el tratamiento de la esquizofrenia.

Justificación

En México hay una alta prevalencia de Esquizofrenia Paranoide la cual está constituida tanto de síntomas positivos como negativos. Comparando los

síntomas positivos de la esquizofrenia con los negativos, estos últimos tienen un mayor impacto en la vida social y laboral de los pacientes, así como en su calidad de vida, lo que se traduce en pérdida de años de vida económicamente productiva y en altos costos de tratamiento. Este panorama se agrava frente al hecho de que no exista un tratamiento efectivo para este tipo de síntomas, lo que actualmente se considera uno de los problemas de mayor relevancia en el tratamiento de la esquizofrenia ³⁷. Internacionalmente existen diversos estudios que proponen que la EMTr podría ser una alternativa terapéutica para los pacientes con esta sintomatología, ya que se trata de un método no invasivo y con un perfil de alta tolerabilidad debido a sus pocos efectos adversos presentes a corto y largo plazo. Ninguno de estos estudios ha sido realizado en pacientes latinoamericanos. El presente estudio intentó conocer si la EMTr constituye también un tratamiento viable para los pacientes esquizofrénicos que acuden al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente en la Ciudad de México.

El presente estudio se justifica por la alta frecuencia de personas con esquizofrenia que presentan predominantemente síntomas negativos persistentes, que no responden a los tratamientos médicos convencionales y que afectan de forma importante la calidad de vida de las personas que los padecen. Este estudio permitió probar la eficacia de un tipo de tratamiento para estos síntomas, llamado Estimulación Magnética Transcraneal, ya que hasta ahora no hay un tratamiento efectivo para tales síntomas.

Objetivos

Objetivo General

- ◆ Evaluar la eficacia de la EMTr como terapia coadyuvante para los síntomas negativos persistentes en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

Objetivos Específicos

- ◆ Evaluar la severidad de síntomas negativos persistentes en pacientes con Esquizofrenia Paranoide bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, antes y después de recibir EMTr como terapia coadyuvante.
- ◆ Evaluar la severidad de sintomatología general en pacientes con Esquizofrenia Paranoide bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, antes y después de recibir EMTr como terapia coadyuvante.
- ◆ Valorar la presencia de síntomas extrapiramidales en pacientes con Esquizofrenia Paranoide bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación antes y después de recibir EMTr como terapia coadyuvante.
- ◆ Describir las características clínicas de pacientes del INPRF, con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide con síntomas negativos predominantes y bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

Hipótesis

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva será una terapia eficaz para la disminución de la severidad de los síntomas negativos persistentes en pacientes con Esquizofrenia Paranoide.

Material y métodos

Tipo de estudio

De acuerdo a la clasificación de Feinstein:

- ◆ Objetivo: Comparativo
- ◆ Agente: De maniobra
- ◆ Asignación del agente: De escrutinio
- ◆ Seguimiento de los pacientes: Longitudinal
- ◆ Recolección de los datos: Prolectivo
- ◆ Población del estudio: Homodémico

Población en estudio; selección y tamaño de la muestra

El estudio se realizó en 10 pacientes, hombres o mujeres entre 18 y 50 años de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide Crónica con síntomas negativos persistentes que se encontraran bajo tratamiento con antipsicóticos de segunda generación desde hace por lo menos 6 meses.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- ◆ Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años
- ◆ Reunir criterios diagnóstico para Esquizofrenia Paranoide Crónica según el DSM IV- TR
- ◆ Que se encontraran bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos desde hace por lo menos 6 meses

- ◆ Los pacientes debieron aceptar voluntariamente su participación en el estudio y firmar consentimiento informado.
- ◆ Las pacientes mujeres debían contar con Prueba Inmunológica de Embarazo negativa y método anticonceptivo como rutina según el manual de procedimientos de la Clínica de Esquizofrenia.
- ◆ Los pacientes debían contar con una puntuación en la subescala de síntomas negativos del PANSS >21 puntos y un puntaje en la subescala de síntomas positivos del PANSS <24 puntos

Criterios de Exclusión

- ◆ Cumplir criterios para algún otro diagnóstico en EJE I según el DSM IV-TR excepto dependencia a nicotina.
- ◆ Enfermedad médica o neurológica en condición inestable, entendiendo por condición inestable cualquier estado clínico que requiriera una intervención inmediata ya sea clínica o farmacológica.
- ◆ Pacientes con diagnóstico de Epilepsia
- ◆ Que el paciente no tenga consumo de sustancias por lo menos 6 meses previos a la realización del estudio
- ◆ Que los pacientes cumplan con un Puntaje Mayor o igual a 6 en la Escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia

Criterios de eliminación

- ◆ Que a lo largo del estudio alguna paciente se embarazara
- ◆ Que a lo largo del estudio algún paciente falleciera
- ◆ Que previamente haber aceptado participar en el estudio, algún paciente decidiera retirar su consentimiento para seguir participando
- ◆ Pacientes que por criterio clínico requirieran de otro tratamiento.

Variables y escalas de medición

- ◆ Variable independiente: 16 sesiones de estimulación magnética Transcraneal repetida de alta frecuencia aplicada en la corteza prefrontal izquierda.
- ◆ Variable dependiente: Puntuación de la subescala de síntomas negativos de la Escala de Síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia: PANSS de 5 factores

Variable	Instrumento de Medición
Síntomas Negativos	Subescala de síntomas negativos de la Escala de Síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia: PANSS de 5 factores
Sintomatología General	Escala de Impresión Clínica Global (CGI)
Síntomas Extrapiramidales	Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales de Di Mascio

Escalas de Medición

MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI Internacional Neuropsychiatric Interview)

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada de duración breve publicada por Sheehan et al., en 1997. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM IV y la CIE 10. Está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen o no los criterios diagnósticos ³⁸.

Escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia

Esta escala fue publicada en 1990 por Addington³⁹. Surgió a partir de la Escala para Depresión de Hamilton y del Examen del Estado Actual (Present State Examination). Originalmente la escala comprendía 11 reactivos, de los cuales posteriormente se eliminaron dos, por lo que la escala actual consta de 9 ítems. Se califica de acuerdo a 4 valores; 0 es ausente, 1 leve, 2 moderado y 3 grave. Todo en un marco temporal de las 2 semanas previas. La puntuación oscila entre 0 y 27 puntos, con un punto de corte de 0 a 5 sin depresión y de 6 a 27 con depresión. Esta escala fue validada en 100 pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos del DSM III R para esquizofrenia. Los once reactivos arrojaron una alfa de Cronbach de 0.89³⁹. La correlación entre las puntuaciones de la Escala de Calgary con la del Inventario de Depresión de Beck es muy alta ($r=0.72$) en contraste, la correlación de la calificación de la Escala de Calgary con la de la Escala de Di Mascio fue muy baja ($r=0.17$) y una correlación moderada con la subescala de psicopatología general ($R=0.51$). Se concluyó que la Escala de Calgary es útil para diferenciar la depresión de los síntomas negativos y de los síntomas extrapiramidales⁴⁰.

Escala de Síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia: PANSS (5 factores)

La escala PANSS surge para la evaluación de tres factores: síntomas negativos, positivos y de psicopatología general. Dentro de estas 3 dimensiones sintomáticas otros autores la proponen de 4 y hasta 5 dimensiones con los mismos ítems. La PANSS consta de 30 ítems que evalúan el síndrome esquizofrénico en forma dimensional al señalar la gravedad de los síntomas positivos, negativos, cognitivos, afectivos y de excitabilidad. También de forma categórica. Los 30 ítems de la escala de 5 factores (Dimensiones) están divididos en positivos (8; P1, P3, P5, P6, N7, G1, G9, G12), negativos (7: N1, N2, N3, N4, N6, G7, G16), Cognoscitiva (7: P2, N5, G5, G11, G13, G15, G10), Excitabilidad (4: P4, P7, G8, G14) y afectiva (4: G2, G3, G4, G6). Cada ítem se puntea de 1 a 7, dónde 1 es la ausencia del síntoma y 7 el grado extremo del

mismo. La puntuación varía de 30 a 210 con un punto de corte para hablar de remisión de 3 puntos por ítem ^{41, 42, 43}.

Se han examinado las propiedades de la escala encontrándose correlaciones interobservadores que van de 0.83 a 0.87 con alto grado de significancia ($p < 0.0001$). La validez concurrente encontrada entre las subescalas positivas y negativas fue alta ($r = 0.77$). La consistencia interna de las escalas positiva y negativa del PANSS fue de una alfa de Cronbach de 0.74 y 0.69 respectivamente. Para la escala de psicopatología general fue de 0.64.

En México se realizó un estudio de confiabilidad con la PANSS en 13 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. El coeficiente de correlación intrarevaluador obtenido tuvo un rango de 0.81 a 0.99. Se analizó su consistencia interna encontrando una alfa de Cronbach de 0.92 en la calificación total. Estos datos indican que la PANSS tiene una adecuada reproducibilidad en nuestro medio ⁴⁴.

Escala de Impresión Clínica Global (CGI)

Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal, así como que tanto sus síntomas interfieren con el funcionamiento de pacientes. Consiste en un grupo de afirmaciones que colocan al paciente en uno de 10 niveles, diseñados como variable discreta con un intervalo de 10 puntos, y comprenden desde un mínimo de 1 hasta un máximo posible de 100. También evalúa la severidad de la enfermedad y el nivel de mejoría global por medio de dos reactivos que se responden con una escala likert de 8 categorías que se califican de 1 a 7. En la versión heteroaplicada, que es la que se utilizará en este estudio, el clínico, basándose en su experiencia clínica, puntúa la gravedad o la mejoría del paciente ³⁸. La validez de la escala está dada por la asumida capacidad clínica que debe tener el evaluador para determinar y resumir el estado del sujeto evaluado. La confiabilidad, asumiendo que los evaluadores son de entrenamientos y experiencias similares es buena ⁴².

Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales de Di Mascio

La Escala DiMascio de evaluación para síntomas extrapiramidales (EDMSE) es un instrumento diseñado para la evaluación del síndrome parkinsoniano (expresión facial, temblor, aquinesia y rigidez muscular) y su severidad, además de la inclusión de apartados que evalúan las distonías de torsión y la acatisia. Consta de 5 reactivos, cuatro diseñados para respuesta con escala Likert de cuatro categorías que se califican de 0 a 3, y 1 diseñado en una escala de 8 categorías que se califican de 0 a 7. Una puntuación mínima de 4 puntos en el primer apartado ya es equivalente a un síndrome parkinsoniano. En Mexico se realizó un estudio de reproducibilidad interobservador de la escala al ser aplicada por ocho diferentes evaluadores a cinco pacientes psiquiátricos. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclass que fueron de 0.5 a 0.79. El coeficiente de correlación de Pearson promedio fue de $r=0.70$. La validez se evaluó en un estudio doble ciego comparando carbamazepina contra haloperidol. En la evaluación basal no existieron diferencias significativas entre los puntajes de ambos grupos t al final del estudio, los pacientes que estuvieron expuestos al haloperidol presentaron síntomas extrapiramidales más severos, corroborando la validez de la escala ⁴².

Intervención propuesta y procedimiento general de la investigación

El estudio se llevó a cabo con pacientes que tengan el diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz”. A los pacientes que fueron candidatos a participar en el estudio, se les explicaron los objetivos del mismo, en qué consistiría su participación y se explicaron todas las dudas que surgieron, así como todos los posibles molestias que pudieran sufrir por su participación en el estudio. Si el paciente aceptaba participar y cumplía con los criterios de inclusión para el estudio, se le solicitó que leyera detenidamente la carta de consentimiento informado y se aclararon las dudas que surgieron; en caso de que el paciente así lo decidiera, procedió a firmar la carta de consentimiento

informado de participación en el presente estudio. A continuación se aplicó el MINI y la Escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia para excluir aquellos pacientes que tengan alguna comorbilidad en EJE I según el DSM IV-TR excepto dependencia a nicotina, y a los pacientes que además de tener Esquizofrenia Paranoide tuvieran sintomatología depresiva importante (Calgary \geq 6). A los pacientes que resultaron, se les aplicó el PANSS de cinco factores, la Escala de Impresión Clínica Global y la Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales de Di Mascio. Se concertaron las citas necesarias con el paciente para la aplicación de 2 sesiones semanales de EMTr hasta completar 16 sesiones.

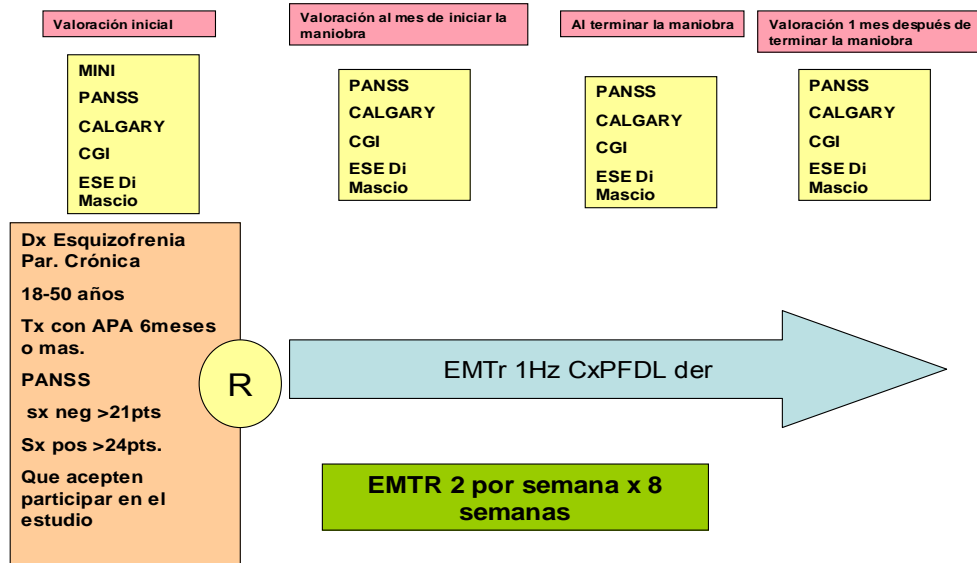
La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) se aplicó con un estimulador rápido Dantec Magpro, equipado con una bobina en forma de 8, de 50mm de diámetro interno. Se realizó en un área con el equipo y personal necesarios para atender cualquier evento convulsivo que se pudiera presentar.

Se llevó a cabo con el paciente alerta, a quien se le proveyó de protectores (textiles o plásticos) para los oídos, con el fin de protegerlos contra trauma acústico. Se estableció el umbral motor en cada paciente con el método visual, estimulando la región motora primaria izquierda (M1) con pulsos simples. Se observó el movimiento del abductor corto del pulgar contralateral a la región motora. Se establece como umbral motor (UM) a la intensidad necesaria para producir movimiento del músculo abductor del pulgar, en al menos 5 de 10 intentos. Se cuantificó entonces la intensidad como 100%, intensidad con la cual se aplicó la estimulación.

Cada paciente recibió 2 sesiones de EMTr 2 veces por semana durante 8 semanas. La estimulación fue aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CDLPF izquierda), cuya ubicación se ha definido en reportes previos a 5cm anterior a la posición óptima de activación del primer músculo dorsal interóseo derecho. Cada sesión consistió en la aplicación de 30 trenes de 10 segundos de duración separados por pausas de 30 segundos. La estimulación

se aplicó a una frecuencia de 5Hz, al 100% del umbral motor de cada paciente. Se eligieron estos parámetros de estimulación de acuerdo con reportes previos realizados en voluntarios sanos y en estudios clínicos con pacientes deprimidos 45, 46

Se aplicaron nuevamente las escalas mencionadas al final del primer mes de la aplicación de la EMTr, al día siguiente de completar el total de sesiones y un mes después. Durante el estudio se reafirmó constantemente la absoluta confidencialidad de la información obtenida.



Plan de análisis de los resultados

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para la descripción de características clínicas y demográficas del grupo de pacientes. Para la comparación de los puntajes basal, mensuales y final de la subescala de síntomas negativos del PANSS y las otras escalas descritas, se utilizaron

pruebas no paramétricas para comparación de medias (test de Friedman y Wilcoxon). Posteriormente se realizaron pruebas de correlación de Pearson entre los puntajes totales de la PANSS y la subescala de síntomas negativos y afectivos de la PANSS. Se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS Versión 17.0, Chicago,IL, EUA).

Consideraciones Éticas

A todos los sujetos y familiares se les solicitó consentimiento informado, mismo en el que se brindó la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable. El proyecto fué aprobado por el comité científico y por el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría. El no participar en el proyecto no excluyó al paciente de recibir la atención médica necesaria y si alguno se hubiera retirado del mismo, no afectó esa decisión su tratamiento. Los datos generados en la investigación fueron utilizados únicamente con fines científicos y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar.

Se trata de una investigación con riesgo mínimo ya que se realizarán escalas de evaluación clínica de uso rutinario y se aplicará una maniobra terapéutica no invasiva con los estándares de seguridad habituales, que es ampliamente utilizada en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos

RESULTADOS

Se entrevistaron a 18 pacientes de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente con Diagnóstico de Esquizofrenia paranoide y se les invitó a participar en el estudio. Durante la entrevista, en una paciente se sospechó un diagnóstico trastorno esquizoafectivo, por lo que no se incluyó en la muestra de estudio y 5 pacientes no aceptaron participar debido a que no podían acudir 2 veces por semana al Instituto para realizar la maniobra de estimulación. Dos pacientes se excluyeron por tener alteraciones en su último electroencefalograma. Finalmente se obtuvo una muestra de 10 pacientes masculinos a quienes se les aplicó 16 sesiones EMTr de la corteza prefrontal izquierda durante un periodo de 8 semanas con una periodicidad de 2 sesiones por semana, realizándose evaluaciones al inicio del estudio, a las 4 semanas de haber iniciado la maniobra, al término de la maniobra (8 semanas) y 1 mes después del término de la maniobra (12 semanas). No se perdió ningún paciente durante el estudio.

En la Tabla 2 se describen algunas características sociodemográficas de los pacientes.

A lo largo de su padecimiento 5 pacientes reportaron haber sido hospitalizados, 3 de ellos en 2 ocasiones. Dos de ellos reportaron uso de alcohol (sin criterios de abuso o dependencia), todos negaron usar cualquier otro tipo de droga de abuso y uno de ellos cumplía criterios para dependencia de nicotina. En la Tabla 3 se describen otras características clínicas de los pacientes estudiados y en la Tabla 4 el tipo de tratamiento farmacológico que recibieron durante por lo menos 6 meses previos al inicio del estudio

Siete de los pacientes reportaron una adherencia al tratamiento farmacológico del 100% (todos los días de la semana), 2 de ellos olvidaban

tomar el medicamento de 1 a 2 días por semana y 1 de ellos dijo olvidarlo de 2 a 3 días por semana.

Para el análisis descriptivo de los puntajes obtenidos en los instrumentos de evaluación realizados se utilizaron medias y desviaciones estándar que se muestran en la Tabla 5 y 6.

Para evaluar si hubo variaciones en las evaluaciones clinimétricas a través del tiempo con la aplicación de la EMTr (puntajes basales, a las 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas) se realizaron pruebas no paramétricas de Friedman comparando los puntajes totales de la escala PANSS, los puntajes de cada una de las subescalas de la PANSS (5 factores), para la escala de Calgary, CGI y Di Mascio. Se encontraron diferencias significativas entre los puntajes totales de la escala PANSS ($\chi^2=12.032$, $gl=3$, $p=0.007$), los puntajes de la subescala de síntomas negativos del PANSS ($\chi^2=23.446$, $gl=3$, $p=0.000$), los puntajes de la subescala de síntomas afectivos del PANSS ($\chi^2=9.087$, $gl=3$, $p=0.028$) y los puntajes de la CGI ($\chi^2=12.818$, $gl=3$, $p=0.005$). No se encontraron diferencias significativas entre los puntajes de las subescalas de síntomas positivos, cognitivos y de excitabilidad del PANSS y tampoco en la escala de Calgary ni en la de Di Mascio. En las Figuras 1 a 13 se muestran las medias y desviaciones estándar a través del tiempo de los puntajes totales de la PANSS, de cada una de las 5 subescalas de la PANSS, de la escala Calgary para depresión, de la CGI y de la escala de evaluación de síntomas extrapiramidales de Di Mascio.

En las aquellas escala en las que se encontraron diferencias significativas se realizó posteriormente la prueba no paramétrica de Wilcoxon para comparar los valores obtenidos a las 4, 8 y 12 semanas contra el puntaje basal. En los valores totales de la PANSS se encontraron diferencias significativas entre el puntaje basal y la semana 4 ($Z=-2.386$, $p=0.017$) y el puntaje basal y la semana 8 ($Z=2.556$, $p=0.011$). En la subescala de síntomas negativos de la PANSS

hubo diferencias entre la semana 4, semana 8 y semana 12 comparados con el puntaje basal ($Z = -2.692, p = 0.007$; $Z = -2.825, p = 0.005$; $Z = -2.680, p = 0.007$, *respectivamente*). Para la subescala de síntomas afectivos de la PANSS se encontraron diferencias entre la semana 4, semana 8 y semana 12 contra el puntaje basal ($Z = -2.156, p = 0.031$; $Z = -2.200, p = 0.028$; $Z = -2.254, p = 0.024$). En la escala CGI se encontraron diferencias significativas entre el puntaje a las 4 y 8 semanas comparado con el puntaje basal ($Z = -2.251, p = 0.024$; $Z = -2.460, p = 0.014$ *respectivamente*).

Al observar las gráficas que muestran la evolución en las evaluaciones de las escalas aplicadas, se observó una similitud entre aquella de los puntajes totales de la PANSS y la de la subescala de síntomas negativos del PANSS (ver Figura 1 y Figura 3). Con el objetivo de relacionar el comportamiento de los puntajes totales de la PANSS con los puntajes de la subescala de síntomas negativos, se realizó una prueba de correlación de Pearson entre la diferencia de los puntajes basales y los valores a la semana 8 (valores delta) y se encontró una correlación significativa ($Pearson = 0.670, p \text{ de dos colas} = 0.034$) (ver Figura 14). No se encontró correlación entre los valores delta de los puntajes totales de la PANSS y los valores delta de la subescala de síntomas afectivos de la PANSS ni entre los valores delta de la subescala de síntomas negativos y la subescala de síntomas afectivos.

Discusión de los resultados

El presente es el primer estudio que reporta la efectividad de la EMTr aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) izquierda a 5Hz aplicada 2 veces por semana, en un tiempo de tratamiento total de 8 semanas, como una nueva propuesta de aplicación. Esta resulta más adecuada al escenario clínico habitual de esta población clínica en particular.

Esto es relevante, ya que se sabe que 5Hz es la frecuencia que ofrece mayor seguridad en términos de riesgo para inducción de crisis convulsivas^{8,9}. El resto de los estudios han trabajado con frecuencias más altas de estimulación. Esta consideración sobre seguridad se torna fundamental ya que nuestra población de estudio son pacientes que como tratamiento de base toman fármacos que pueden reducir el umbral convulsivo.

Las diferencias en los puntajes de PANSS total, en la subescala de síntomas negativos, subescala de síntomas de síntomas afectivos y la escala de Impresión Clínica Global (CGI) a través del tiempo nos hablan de un efecto atribuible a la maniobra en estudio y que no se explica por el azar. Además se observa que la disminución en la sintomatología es contingente con la maniobra. De esta manera encontramos que el resultado encontrado confirma nuestra hipótesis de trabajo, es decir, que se encuentre una disminución en los síntomas negativos, que repercuta en la sintomatología general y que mejoren los síntomas afectivos (esto último considerando que de antemano se ha comprobado que la estimulación magnética transcraneal de la corteza prefrontal tiene un efecto en síntomas depresivos y ansiosos). Así mismo el no haber encontrado diferencias en los síntomas extrapiramidales evaluados por la escala de Di Mascio nos refuerza que la EMTr es una maniobra segura en este aspecto.

Consideramos que no se encontraron diferencias en la escala de Calgary para la depresión en esquizofrenia debido a que, de antemano, no se incluyeron pacientes deprimidos en este estudio. Esto tuvo la finalidad de no confundir el efecto antidepresivo de la EMTr con un efecto directo sobre los síntomas negativos. Los resultados, por tanto, apoyan la propuesta de que el cambio en el estado del paciente no se debe a un efecto sobre los síntomas de depresión.

Por otra parte se observó que la mejoría es observable desde la semana 4 y esta se mantuvo durante todo el periodo en que se aplicó la maniobra, y a pesar de que el efecto va disminuyendo tras un mes de suspender la maniobra, no se alcanzan los puntajes basales y la diferencia aún permanece significativa para la subescala de síntomas negativos y de síntomas afectivos de la PANSS, aunque pierde la significancia para PANSS total y para CGI.

El haber encontrado correlación entre las diferencias de los puntajes totales de la PANSS y la subescala de síntomas negativos, refuerza la propuesta de que el efecto de la maniobra es directo sobre esta dimensión de la enfermedad y no se puede atribuir el cambio en los puntajes totales de la PANSS por el cambio en otras subescalas, por lo que suponemos que el efecto obedece a un mecanismo independiente a aquél que regula los síntomas depresivos y ansiosos.

Estos resultados apoyan lo encontrado en la literatura, en donde se ha encontrado un efecto benéfico de la EMTr sobre los síntomas negativos. En un metaanálisis aún por publicarse que evaluó la eficacia de la EMTr de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal como tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, en el que se incluyeron 9 estudios controlados aleatorizados, con un total de 213 pacientes, se encontró un tamaño del efecto promedio de la EMTr contra placebo en el rango de pequeño a mediano pero significativo. Este efecto fue mayor en aquellos estudios en los que el tratamiento con EMTr fue más prolongado (más de 3 semanas) en comparación con estudios de duración menor: $d=0.58$ (95% CI, 0.19–0.97) y $d=0.32$ (95%

CI, -0.3 to 0.95, respectivamente) ⁴⁸. Se observó que el tamaño del efecto disminuía cuando solo se incluían pacientes con tratamiento antipsicótico estable previo, como fue el caso de este estudio ⁴⁸. El valor del presente estudio es que es el primero en aplicar la maniobra durante 8 semanas continuas, lo que aumenta las probabilidades de obtener una mejoría, y al mismo tiempo el esquema de 2 veces por semana lo hace bastante accesible al escenario clínico convencional.

Hay que recalcar que la disminución de la mejoría obtenida tras un mes de suspender la maniobra es de forma lenta y el tratamiento parece dejar cierta huella, por lo que se podría llegar a considerar un tratamiento de mantenimiento para el paciente. Sería conveniente realizar estudios de evaluación durante periodos más largos, considerando que a mayores tiempos de seguimiento, se van agregando variables confusoras como ajustes en el tratamiento farmacológico a través del tiempo.

Nos parece importante recalcar el buen apego al tratamiento que tuvieron los pacientes una vez iniciado el estudio, lo que nos orienta a pensar que puede ser una manifestación de un efecto es el sistema de recompensa mediado por la activación cortical prefrontal, ya que numerosas conexiones neuronales bidireccionales se originan en ésta y se extienden a la región insular, el sistema límbico y ganglios basales. Sabemos que la corteza prefrontal modula la actividad dopaminérgica mesencefálica, tanto por una vía activadora por medio de proyecciones glutamatérgicas a células dopaminérgicas, como por una vía inhibitoria mediante interneuronas GABAérgicas mesencefálicas y neuronas GABAérgicas estriatomesencefálicas ^{33, 8}. Se ha comprobado que la concentración dopaminérgica extracelular en el núcleo accumbens, disminuye o incrementa después de la estimulación de la corteza prefrontal a baja o alta frecuencia respectivamente ^{17, 8, 14}. Estos efectos podrían haber activado el citado sistema de recompensa en los pacientes y originado una conducta similar a la búsqueda del estímulo traduciéndose en el apego observado.

Consideramos que la maniobra es un procedimiento seguro en este esquema de aplicación, ya que no se observó en ningún momento exacerbación de la sintomatología psicótica, eventos convulsivos, no interfirió con el tratamiento antipsicótico de base y no se observaron datos de propagación cortical en ningún momento durante el estudio.

Debido al efecto benéfico que muestra la EMTr de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en varios padecimientos, se están buscando alternativas para una estimulación más precisa como una estimulación guiada por resonancia magnética, que se considera más específica que el método de los 5 cm, lo que potencialmente podría mejorar la eficacia de este tratamiento como ya ha sido probado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor^{49, 50}. Habrá que considerar la viabilidad futura de este tipo de procedimiento en nuestro ámbito clínico.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, una de éstas es que al ser un estudio abierto, conlleva un sesgo en la evaluación y carece del rigor de un estudio clínico controlado. Solo encontramos hombres que cumplieran los criterios de inclusión al estudio dentro de nuestra población, lo que probablemente refleja una mayoría de pacientes de género masculino dentro de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Por este motivo no podemos extrapolar los resultados encontrados a pacientes mujeres, aunque tampoco tenemos motivos para pensar que serían diferentes. Como propuestas a futuro sugerimos evaluar esta maniobra en pacientes con otras características clínicas, como tipos diferentes de esquizofrenia o diferentes cursos de la enfermedad, así como incluir mayor número de pacientes. Además se podrían evaluar otras dimensiones importantes como la calidad de vida reportada por el paciente y probar este tratamiento junto con programas de rehabilitación social y cognitiva a largo plazo.

Conclusiones

Consideramos que la Estimulación Magnética Transcraneal de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda aplicada a 5 Htz en el esquema de 2 veces por semana, es útil en reducir la severidad de síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia paranoide.

Se trata de un tratamiento seguro puesto que no encontramos empeoramiento de la sintomatología psicótica, síntomas extrapiramidales ni interferencia con el tratamiento farmacológico de base. Además fué un tratamiento adecuado al escenario clínico particular de la población de estudio, y fue bien tolerado y aceptado por los pacientes. Debido a esto podría ser considerado como un tratamiento de mantenimiento a largo plazo, combinándolo con otras alternativas terapéuticas como son programas de rehabilitación y cognitiva a largo plazo.

Hace falta mayor investigación con estudios controlados que permitan reducir el efecto subjetivo de la maniobra y que de forma más rigurosa nos permitan evaluar la efectividad de la maniobra.

En estudios futuros habrá que considerar muestras mayores de estudio, periodos de evaluación más prolongados y la inclusión de pacientes con diferentes características clínicas y de curso de la enfermedad. Esto nos permitirá generalizar la efectividad de la estimulación magnética transcraneal de la corteza prefrontal izquierda para la reducción de síntomas negativos de forma más certera.

Anexos

Carpetas cero

Datos Sociodemográficos

Nombre : _____ Folio: _____
Iniciales : _____

Edad al momento del estudio: _____ Sexo: Masculino (1) Femenino (2)

Estado Civil: (0) Sin pareja (3) Casado (6) Separado
(1) Noviazgo (4) Divorciado
(2) Unión Libre (5) Viudo

Fecha de Nacimiento: ____/____/____ Escolaridad (en años): _____
DD MM AA

Nivel Socioeconómico (Trabajo social): (0) 1x (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6

Ocupación: (0) No labora (2) Subempleo (4) Ama de casa
(1) Medio tiempo (3) Jornada completa (5) Estudiante

Religión: (0) No práctica (4) Testigos Jehová (8) Budista
(1) Católica (5) Mormona (9) Musulmana
(2) Cristiana (6) Pentateuco (10) Otras
(3) Evangelista (7) Judía

Actividad física (1) Baja (2) Intermedia (3) Alta

Hábitos alimenticios: (0) No aplica (1) Hipercalórica (2) Balanceada (3) Hipercalórica

Dirección: _____
Teléfono: _____ Familiar responsable: _____
Institución de referencia: _____ N° de expediente: _____

Duración de la psicosis no tratada (DPNT) _____ semanas

Edad de inicio: _____ Años Edad de diagnóstico: _____ Años Edad de tratamiento: _____ Años

Tratamiento en el último año: _____

Adherencia terapéutica

- 0 = Nunca olvida tomar el medicamento
- 1 = Olvida un par de veces tomar el medicamento
- 2 = Olvidos frecuentes, pero menos de la mitad
- 3 = Olvidos mayores a la mitad
- 4 = No toma el medicamento

Hospitalización: (0) No (1) Si Número de hospitalizaciones: () veces.

Tiempo de hospitalización: () semanas. Evolución de la enfermedad: () semanas

Antecedentes de esquizofrenia: (0) No tiene (2) Padre/madre (4) 2 padres (6) Primo(a)
(1) Hermano(a) (3) Hijo (a) (5) Tío (a)

Antecedentes de Tx bipolar: (0) No tiene (2) Padre/madre (4) 2 padres (6) Primo(a)
(1) Hermano(a) (3) Hijo (a) (5) Tío (a)

Diagnóstico

1	Paranoide	8	EZQ no especificada	15	Esquizoafectivo tipo maniaco
2	Desorganizada	9	Trastorno esquizotípico	16	Tipo depresivo
3	Catatónica	10	Tx ideas delirantes	17	Tipo mixto
4	Indiferenciada	11	Otros delirantes	18	Otros
5	Residual	12	Delirante sin esp.	19	Sin especificación
6	Simple	13	Tras. Psic. agudos y transitorios	20	Otros tras. Psic. no orgánicos
7	Otras esquizofrenias	14	Tras. de Ideas delirantes inducidas	21	Psicosis sin especificación

Curso de la Esquizofrenia (_____)

0	Episódica con síntomas residuales interepisódicos	3	Continua	6	Episodio único en remisión completa
1	Episódica con síntomas negativos interepisódicos	4	Continua con predominio de síntomas negativos	7	Sin patrón específico
2	Episódica sin síntomas residuales	5	Episodio simple en remisión parcial		

Tabaquismo: (0) No fuma (1) Si fuma Número de cigarros por día ()

Antecedentes de uso y abuso de sustancias

SUSTANCIA	EDAD DE INICIO	No utiliza	Uso	Abuso	Dependencia
Alcohol		0	1	2	3
Opioides		0	1	2	3
Marihuana		0	1	2	3
Sedantes		0	1	2	3
Cocaína		0	1	2	3
Alucinógenos		0	1	2	3
Solventes/volátiles		0	1	2	3
Anfetaminas		0	1	2	3

Gabinete:

Electrocardiograma (EKG)

Dejar en blanco si no se realizó

- 0 = Normal
- 1 = Bradicardia sinusal
- 2 = Taquicardia sinusal
- 3=BRDHH
- 4 = Otros (especificar)

Electroencefalograma

Dejar en blanco si no se realizó

- 0 = Normal
- 1 = Lentificación Anormal
- 2 = Paroxismo
- 3 = Otros

Resonancia Magnética

Dejar en blanco si no se realizó

- 0 = Normal
- 1 = Atrofia cortical
- 2 = Atrofia cortico-subcortical
- 3 = Gliosis
- 4 = Quistes subaracnoideos
- 5 = Otros

**ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA
Basal**

Nombre del paciente _____ Fecha: _____

Instrucciones: Marque con un círculo la evaluación apropiada para cada ítem de la entrevista clínica que se específica a continuación. Consulte el manual de evaluación para las definiciones de los ítems, la descripción de los puntos concretos y el procedimiento para la puntuación.

1 = ausente; 2 = mínimo; 3 = leve; 4 = moderado; 5 = moderadamente severo; 6 = severo; 7 = extremo.

1) SUBESCALA POSITIVA

P1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7
P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
P6	Susplicacia/persecución	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
G1	Preocupación Somática	1	2	3	4	5	6	7
G9	Contenidos de pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
G12	Falta de juicio y discernimiento	1	2	3	4	5	6	7

2) SUBESCALA NEGATIVA

N1	Afecto adormecido o embotado	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retirada emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Empatía limitada	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retirada social apática/pasiva	1	2	3	4	5	6	7
N6	Dificultad para la conversación fluida	1	2	3	4	5	6	7
G7	Retraso motor	1	2	3	4	5	6	7
G16	Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

3) SUBESCALA COGNITIVA

P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificultad para pensar en abstracto	1	2	3	4	5	6	7
G5	Manerismo y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7
G11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
G13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
G10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7

4) SUBESCALA DE EXCITABILIDAD

P4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
G8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7
G14	Deficiente control de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7

5) SUBESCALA DE ANSIEDAD/DEPRESION

G2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
G3	Sentimiento de culpabilidad	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tensión	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7

ESCALA	TOTAL	PERCENTIL
Positiva	_____	_____
Negativa	_____	_____
Cognitiva	_____	_____
Excitabilidad	_____	_____
Ansiedad/Depresión	_____	_____
TOTAL	_____	_____

Basal

Escala Calgary de Depresión en Esquizofrenia

	<u>AUSENTE</u>	<u>LEVE</u>	<u>MODERADO</u>	<u>SEVERO</u>
1. Depresión	0	1	2	3
2. Desesperanza	0	1	2	3
3. Autoevaluación	0	1	2	3
4. Ideas de Referencia Culposas	0	1	2	3
5. Culpa Patológica	0	1	2	3
6. Depresión Matutina	0	1	2	3
7. Despertar Temprano	0	1	2	3
8. Suicidio	0	1	2	3
9. Depresión Observada	0	1	2	3
TOTAL: (_____)				

ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CGI)

1.- Severidad de la Enfermedad

Considerando su experiencia clínica total con esta población en particular, qué tan mentalmente e (a) está el (la) paciente en este momento:

0	No evaluada	(_____)
1	Normal, en absoluto enfermo	(_____)
2	Enfermedad mental limítrofe	(_____)
3	Levemente enfermo	(_____)
4	Medianamente enfermo	(_____)
5	Marcadamente enfermo	(_____)
6	Gravemente enfermo	(_____)
7	Dentro de los pacientes más extremadamente enfermos	(_____)

2.- Mejoría Global

Tasa total de mejoría, independientemente de que, en su juicio, se deba totalmente al trata farmacológico. Comparado con su condición al momento de admisión al estudio, qué tanto ha caml

0	No evaluada	(_____)
1	El paciente se encuentra mucho mejor	(_____)
2	El paciente se encuentra mejor	(_____)
3	El paciente se encuentra un poco mejor	(_____)
4	El paciente se encuentra igual	(_____)
5	El paciente se encuentra un poco peor	(_____)
6	El paciente se encuentra peor	(_____)
7	El paciente se encuentra mucho peor	(_____)

Escala DIMisco de Evaluación para Síntomas Extrapiramidales

1.- Síndrome Parkinsónico

a) Expresión Facial: ()

- 0=Normal.
- 1=Discretamente rígida.
- 2=Cara rígida (dificultad del paciente para anegar la frente o silbar).
- 3=Cara de máscara.

b) Temblor: ()

- 0=Ausente.
- 1=Temblores finos que pueden suprimirse voluntariamente.
- 2=Temblores moderadamente dominantes que no se suprimen voluntariamente.
- 3=Temblores persistentes.

c) Aquinesia: ()

- 0=Ausente.
- 1=Disminución del balanceo de los brazos al caminar, pero la amplitud de la marcha permanece normal.
- 2=Desaparición del balanceo de los brazos al caminar y disminución de la amplitud de la marcha, también la postura general es muy rígida.
- 3=Marcha sumamente rígida y lenta.

d) Rigidez: ()

- 0=Tono muscular normal.
- 1=Hipertonía muscular percibida en la flexión pasiva de la muñeca.
- 2 = Fenómeno de la rueda dentada percibida en el movimiento pasivo del antebrazo, la extensión de éste está alterada aunque es fácil.
- 3=Fenómeno de la rueda dentada severo, la extensión del antebrazo es difícil.

2.- Acatisia. ()

- 0 = Ausente.
- 1 = El paciente dice que siente el impulso de moverse.
- 2 = El paciente dice que le es difícil permanecer en un mismo lugar (piernas inquietas).
- 3 = El paciente no puede permanecer en un mismo lugar (debe moverse alrededor).

3.- Distoria ()

- 0 = Ausente.
- 1 = El paciente refiere espasmos ocasionales en ojos, brazos o cuello.
- 2 = El paciente exhibe poses exageradas, torsiones del cuello, o protrusiones de la lengua. El equilibrio está alterado pero es controlable.
- 3 = Las posiciones y los movimientos espásticos impiden el funcionamiento. La coordinación del equilibrio es incontrolable.

TOTAL ()

Consentimiento informado

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN :

Eficacia de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva de la corteza prefrontal izquierda como terapia coadyuvante sobre los síntomas negativos en la esquizofrenia

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE.

He tenido junto con el Investigador responsable una entrevista clínica en donde se me informó de la investigación, su justificación, los objetivos y los procedimientos.

El presente estudio se justifica por la alta frecuencia de personas con esquizofrenia que presentan predominantemente un grupo de síntomas denominados negativos, que se caracterizan por falta de interés y desmotivación y que afectan de forma importante la calidad de vida de las personas que los padecen. Este estudio permitirá probar la eficacia de un tipo de tratamiento para estos síntomas, llamado Estimulación Magnética Transcraneal, ya que hasta ahora no hay un tratamiento efectivo para tales síntomas.

Se me va a incluir como parte de un grupo de pacientes que acuden a consulta al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, que han sido diagnosticados con Esquizofrenia Paranoide y que tienen síntomas negativos. Mi participación consistirá en que se me aplicarán una serie de escalas de evaluación y cuestionarios para evaluar la intensidad de mis síntomas. Estas escalas se realizarán por la entrevista con un médico psiquiatra investigador. Posteriormente se me aplicarán 16 sesiones de un tratamiento llamado Estimulación Magnética Transcraneal (EMTr) con una frecuencia de 2 veces a la semana. Estas sesiones consisten en la aplicación de campos magnéticos por medio de una bobina sobre una parte de mi cabeza, con la finalidad de activar ciertas regiones de mi cerebro. Se me ha asegurado que la aplicación de la EMTr será realizada por un médico experto en el procedimiento. Se me ha explicado que cada sesión tiene una duración aproximada de 20 minutos en los que estaré totalmente despierto y en los que sentiré pequeñas contracciones no dolorosas sobre mi cuero cabelludo.

Se me ha explicado que la EMTr ha ocasionado crisis convulsivas en otras condiciones médicas. Sin embargo, se me ha realizado un electroencefalograma previo que descarte este riesgo en mi caso. Además el procedimiento se me aplicará en parámetros de estimulación con los que no se han reportado estas eventualidades.

Estoy consciente y acepto que puedo tener un dolor de cabeza ligero después de cada sesión. Me han asegurado que ante cualquier molestia que presente después de las sesiones, puedo acudir directamente con los médicos encargados de la investigación para resolver mis dudas y en caso necesario, acudir al Servicio de Urgencias de esta Institución donde recibiré la atención médica requerida.

Al completar las sesiones de estimulación, tendré otras entrevistas con los médicos psiquiatras, quienes nuevamente me aplicarán las evaluaciones que me aplicaron al principio, con la finalidad de saber si ha habido alguna modificación en mis síntomas. Tras este procedimiento concluirá mi participación en el estudio y podré continuar con mi atención médica habitual.

Me han asegurado que cualquier información relevante que se obtenga durante este estudio me podrá ser proporcionada si así lo deseo.

Beneficios: entiendo que el tratamiento podría mejorar algunos síntomas que presento.

Costos: Las sesiones de Estimulación Magnética Transcraneal y las evaluaciones clínicas que se me realizarán no tendrán ningún costo para mí.

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento y entiendo que de ninguna manera afectará negativamente la calidad de la atención médica que voy a recibir. De esta forma y como se mencionó anteriormente, mi participación es importante ya que podrá contribuir al conocimiento científico que los médicos tienen acerca del trastorno que se investiga.

El equipo de investigación se mantendrá en contacto con mi médico tratante para que este conozca cualquier observación sobre mi evolución.

En caso de que el tratamiento resulte efectivo, el equipo de investigación evaluará la pertinencia de continuar las sesiones de Estimulación Magnética Transcraneal por un periodo similar, sin que esto tenga ningún costo para mí.

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Además, para salvaguardar mi anonimato, a mis datos se les asignará un código numérico común de tal suerte que sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente.

La Información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a mi familiar responsable, ni a ninguna otra persona ajena a este estudio sin mi autorización, excepto en el caso en que la ley lo obligue.

- **Contacto.**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a los investigadores responsables de este estudio, Dra. Rina Zelaya Vásquez, con el Dr. Ricardo Saracco Alvarez o con el Dr. Jorge González Olvera, al teléfono 56552811 extensiones 323, 534 y 582 respectivamente; o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Edificio de servicios clínicos, Modulo E consultorio 2

Firma del Paciente.

Fecha.

—
Nombre del Paciente.

Firma del investigador.

Fecha.

Nombre del investigador.

Firma del Testigo 1

Fecha.

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 2

Fecha

Nombre del Testigo

Tabla 1. Estudios realizados hasta el 2006 que evaluaron a la EMT como tratamiento para los síntomas negativos de la esquizofrenia

Tablas y gráficas de los resultados

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes en estudio

Edad en años		Escolaridad en años		Ocupación (% de pacientes)			
Media	D.E.	Media	D. E.	Ninguna	Estudiante	Jornada de Medio tiempo	Jornada de tiempo completo
26.1	5.32	11.75	2.99	30%	40%	30%	0%

D.E.:: desviación estándar

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes en estudio

	Media	D.E.
Edad inicio de enfermedad	18.8	3.852
Edad de primer diagnóstico	19.7	4.164
Edad de inicio de tratamiento	19.7	4.164
DPNT (semanas)	73.11	59.490

D.E.:: desviación estándar; DPNT: Duración de psicosis no tratada

Tabla 4. Tratamiento farmacológico recibido por los pacientes

Número de pacientes	Fármaco	Rango de dosis
4	Olanzapina	5 a 10 mg/día
1	Aripiprazol	15 mg/día
1	Sertindol	12 mg/día
2	Risperidona	2 mg/día
1	Risperidona de depósito	25 mg IM/mes
1	Clozapina	400 mg/día

Tabla 5. Medias (desviación estándar) de puntajes de escala PANSS total y 5 subescalas

	PANSS total <i>Media (d.e)</i>	PANSS Positivos <i>Media (d.e)</i>	PANSS negativos <i>Media (d.e)</i>	PANSS cognitivos <i>Media (d.e)</i>	PANSS excitabilidad <i>Media (d.e)</i>	PANSS afectivos <i>Media (d.e)</i>
Basal	70.20 (9.531)	15.2 (2.820)	25.3 (3.198)	17.5 (4.552)	4.6 (0.966)	7.6 (3.098)
4 sem	66 (7.630)	14.7 (2.213)	22.8 (3.392)	17.2 (3.910)	5.1 (1.449)	6.2 (2.573)
8 sem	61.3 (8.353)	14.3 (3.164)	20.9 (3.348)	15 (3.299)	4.9 (1.523)	6.2 (2.936)
12 sem	63.8 (7.955)	14.5 (3.0276)	21.6 (3.339)	16.8 (3.823)	4.9 (1.197)	5.7 (2.668)

sem: semanas; d.e.: desviación estándar; PANSS: Escala de Síntomas positivos y negativos para la esquizofrenia (5 factores)

Tabla 6. Medias (desviación estándar) para la escala de Calgary para la Depresión en la Esquizofrenia, la escala de Impresión Clínica Global (CGI) y Escala de Evaluación de síntomas extrapiramidales de Di Mascio.

	Calgary <i>Media (d.e)</i>	CGI <i>Media (d.e)</i>	Di Mascio <i>Media (d.e)</i>
Basal	1.8(1.686)	4 (0.666)	3.8 (1.619)
4 semanas	1.5 (2.013)	3.1 (0.567)	3.5 (1.433)
8 semanas	1.5(2.505)	3.1 (0.316)	3.2 (1.398)
12 semanas	2.2 (3.552)	3.33 (0.5)	3.1 (1.595)

Calgary: Escala de Calgary para la depresión en la esquizofrenia; CGI: escala de Impresión Clínica Global; Di Mascio: Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales de Di Mascio

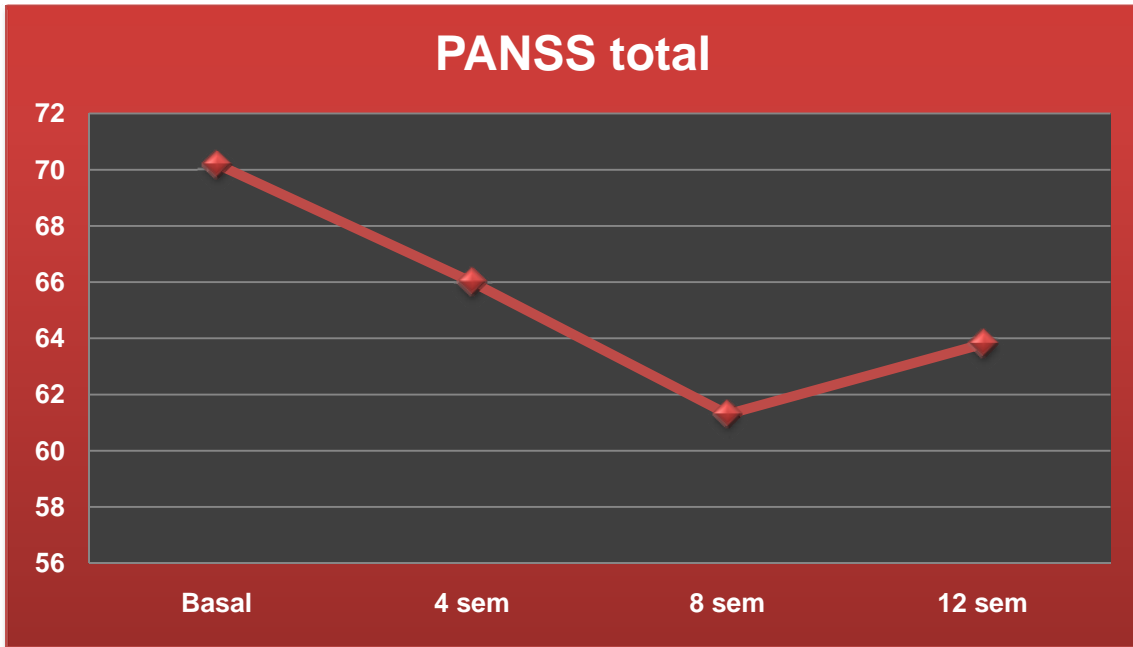


Figura 1. Valores promedio de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

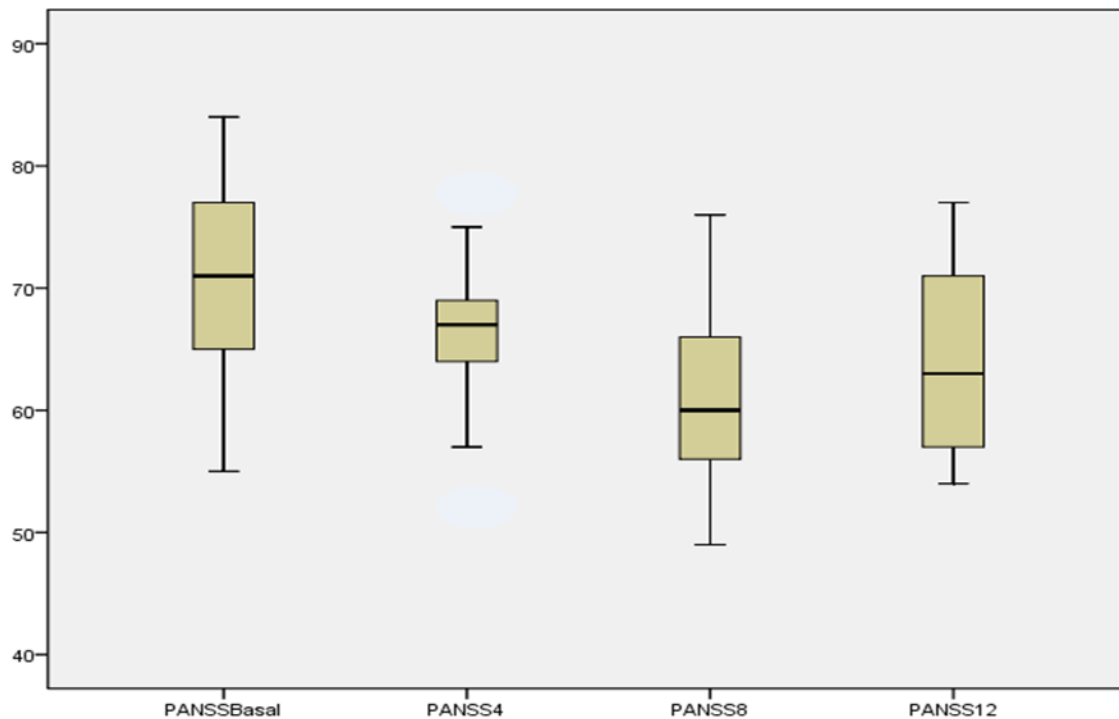


Figura 2. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes totales de la escala de PANSS.

Se muestran las medias, desviaciones estándar y errores estándar de los puntajes totales de la escala de PANSS al inicio del estudio (PANSS basal), a las 4, 8 y 12 semanas (PANSS 4, PANSS 8 y PANSS 12 respectivamente)

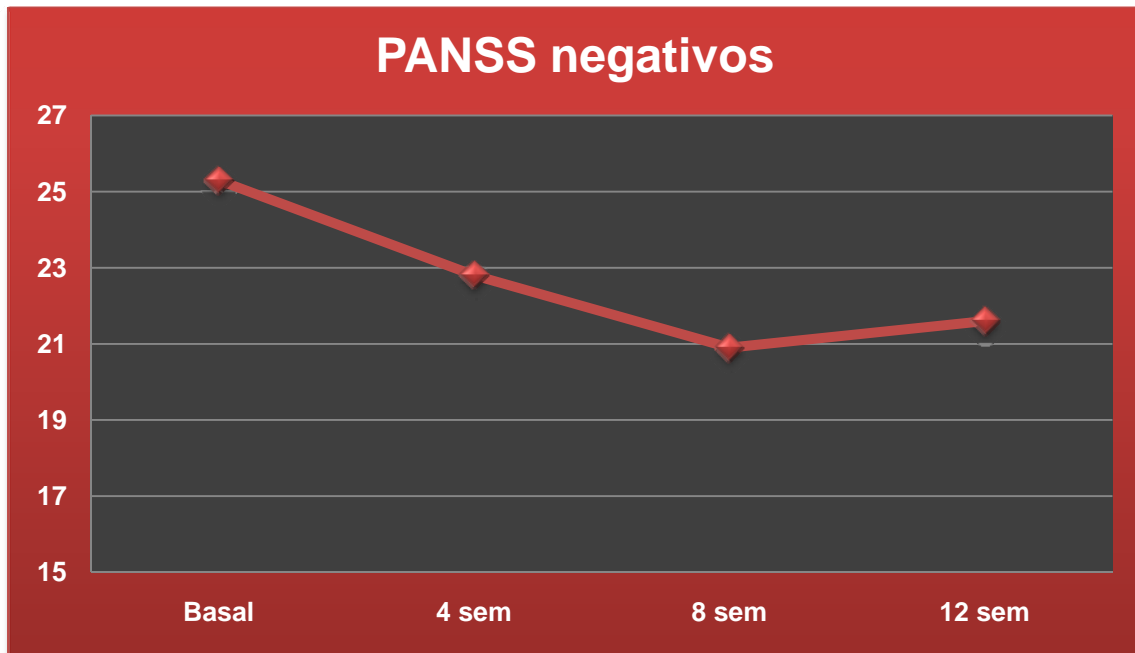


Figura 3. Valores promedio de la subescala de síntomas negativos de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

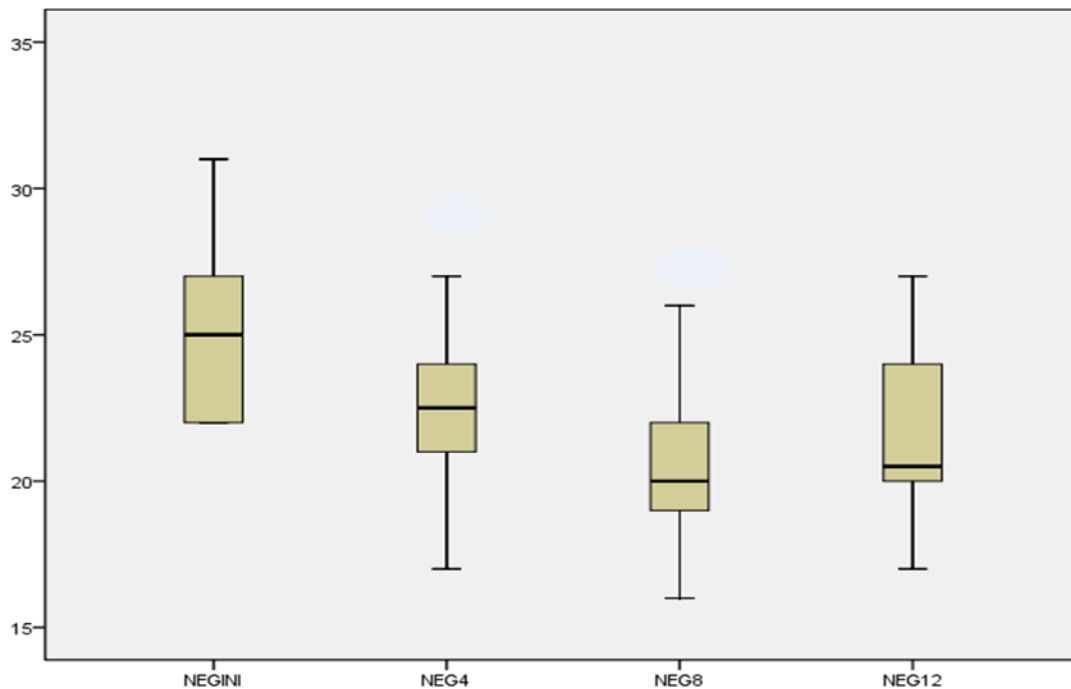


Figura 4. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes de la subescala de síntomas negativos de la PANSS. Se muestran las medias, desviaciones estándar y errores estándar de los puntajes de la subescala de síntomas negativos de la PANSS al inicio del estudio (NEGINI), a las 4, 8 y 12 semanas (NEG4, NEG8 y NEG12 respectivamente)

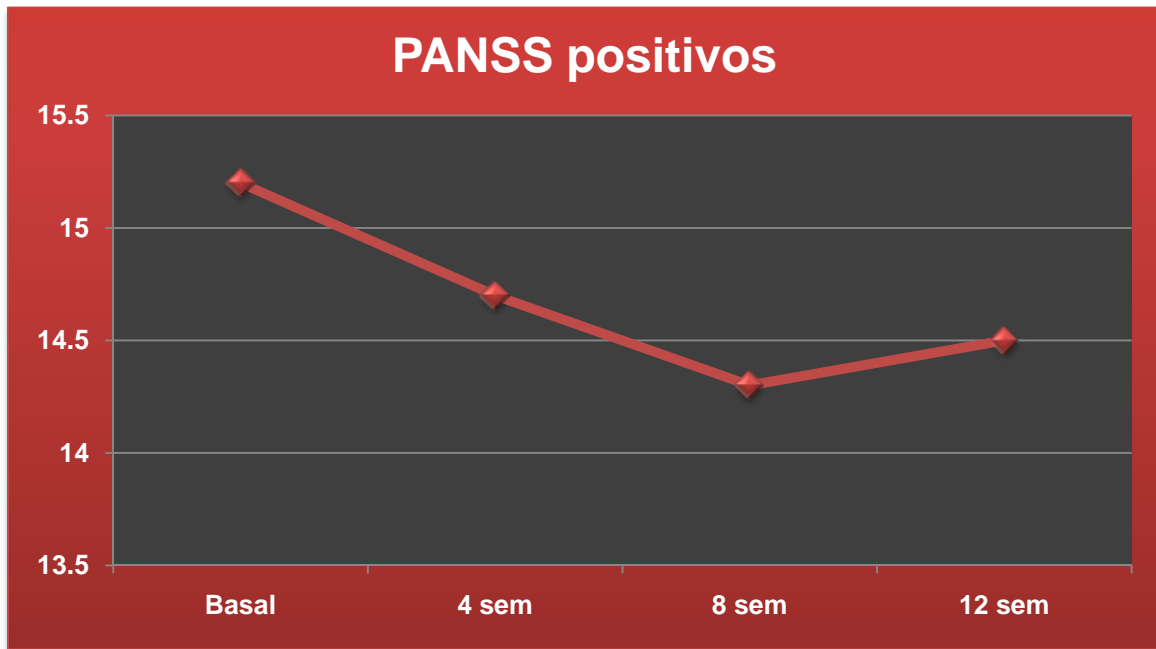


Figura 5. Valores promedio de la subescala de síntomas positivos de la PANSS al inicio al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

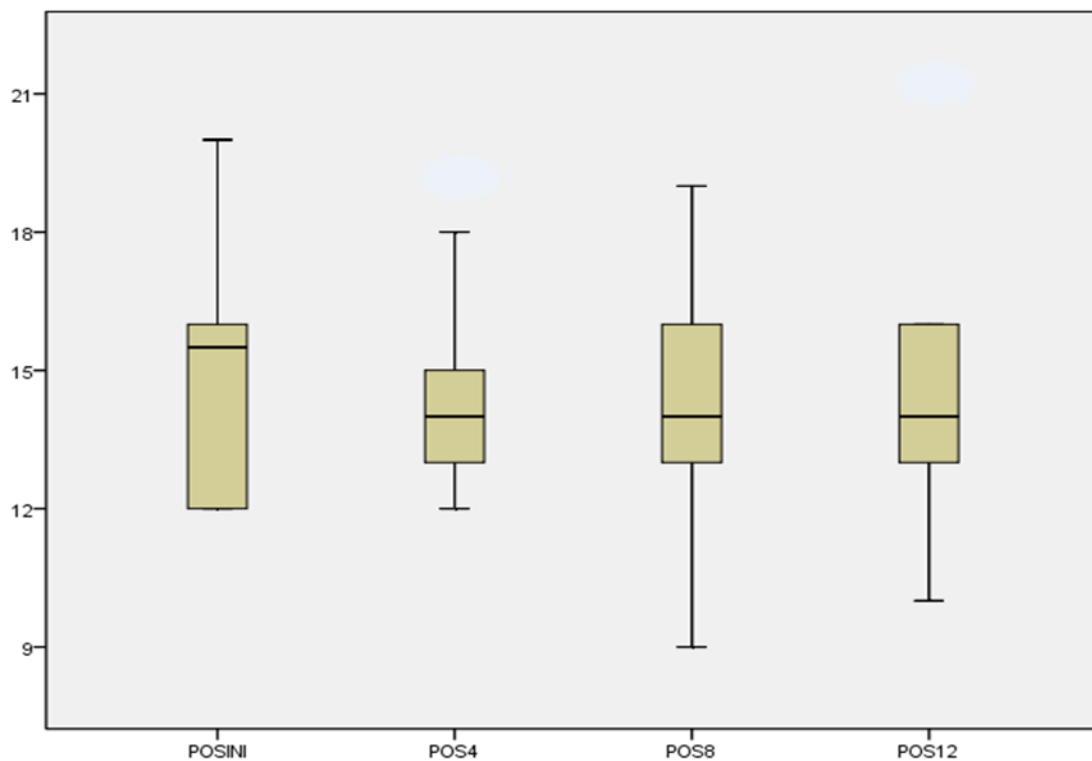


Figura 6. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes de la subescala de síntomas positivos de la PANSS. Se muestran las medias, desviaciones estándar y errores estándar de los puntajes de la subescala de síntomas positivos de la PANSS al inicio del estudio (POSINI), a las 4, 8 y 12 semanas (POS4, POS8 y POS12 respectivamente)

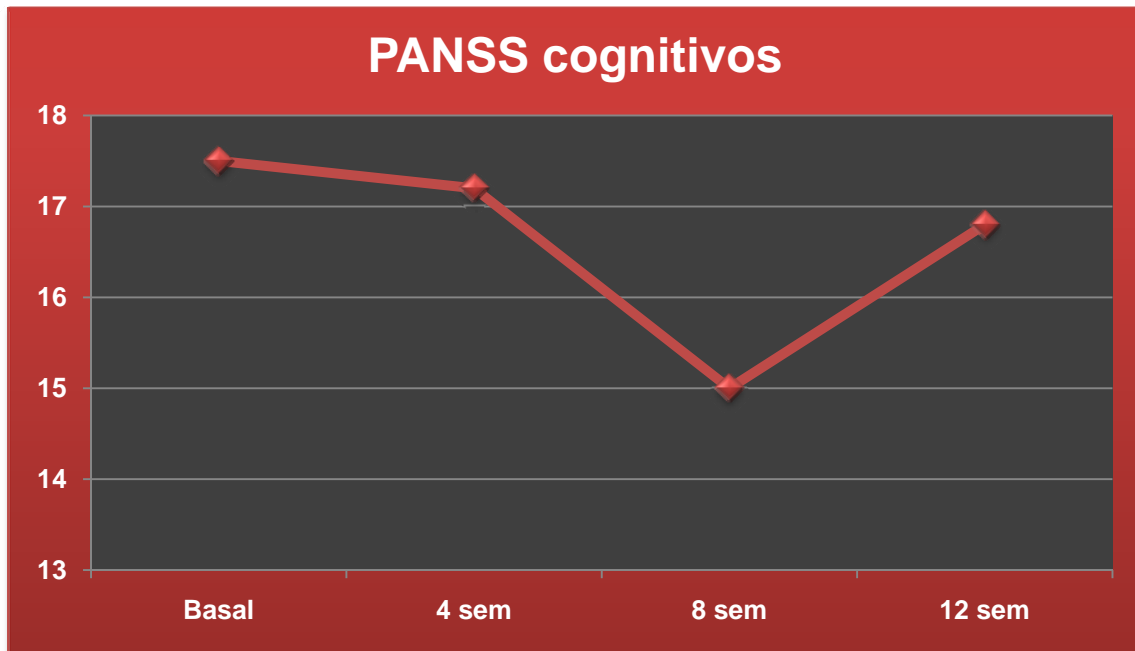


Figura 7. Valores promedio de la subescala de síntomas cognitivos de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

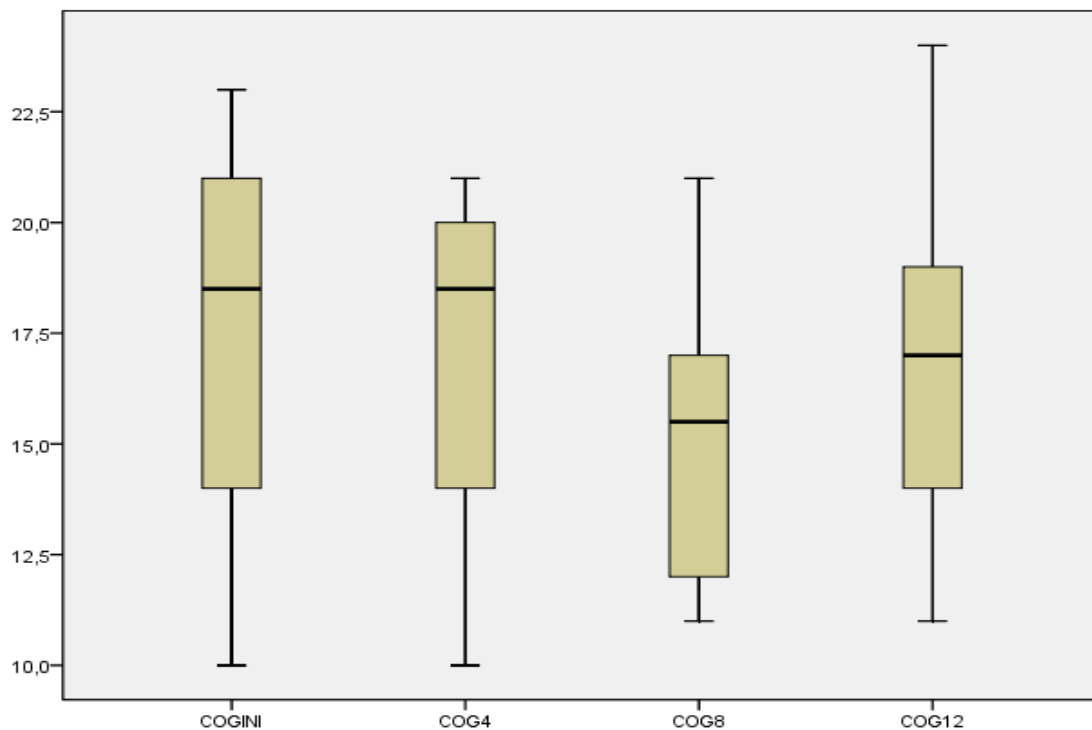


Figura 8. Gráficas de caja de los valores promedio de los puntajes de la subescala de síntomas cognitivos de la PANSS.
 Se muestran las medias, desviaciones estándar y errores estándar de los puntajes de la subescala de síntomas cognitivos de la PANSS al inicio del estudio (COGINI), a las 4, 8 y 12 semanas (COG4, COG8 y COG12 respectivamente)

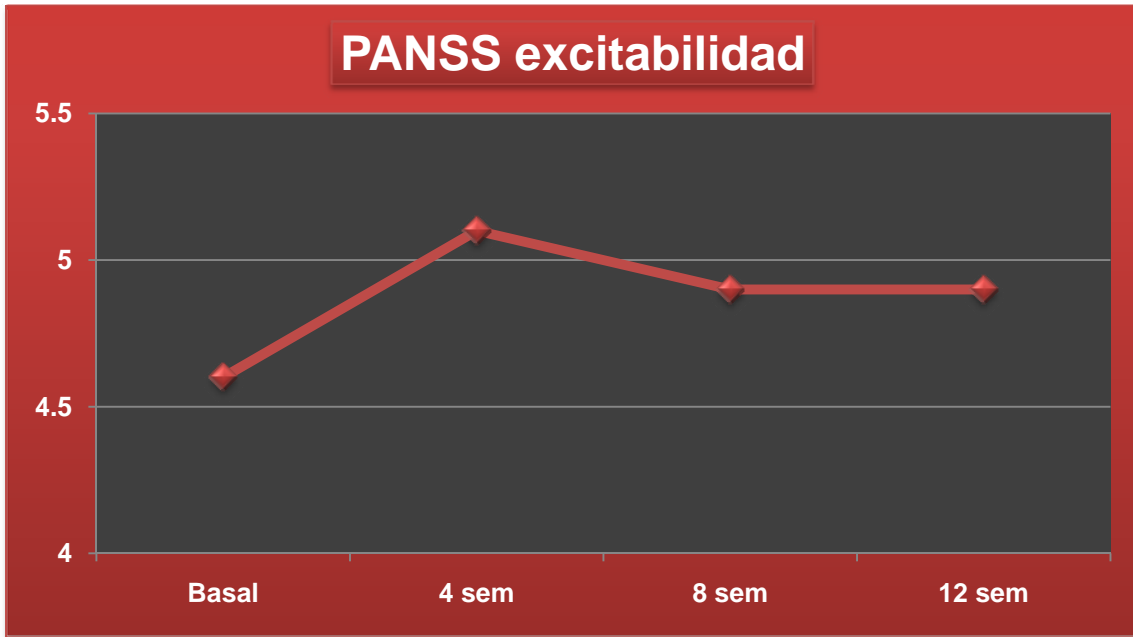


Figura 9. Valores promedio de la subescala de síntomas de excitabilidad de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

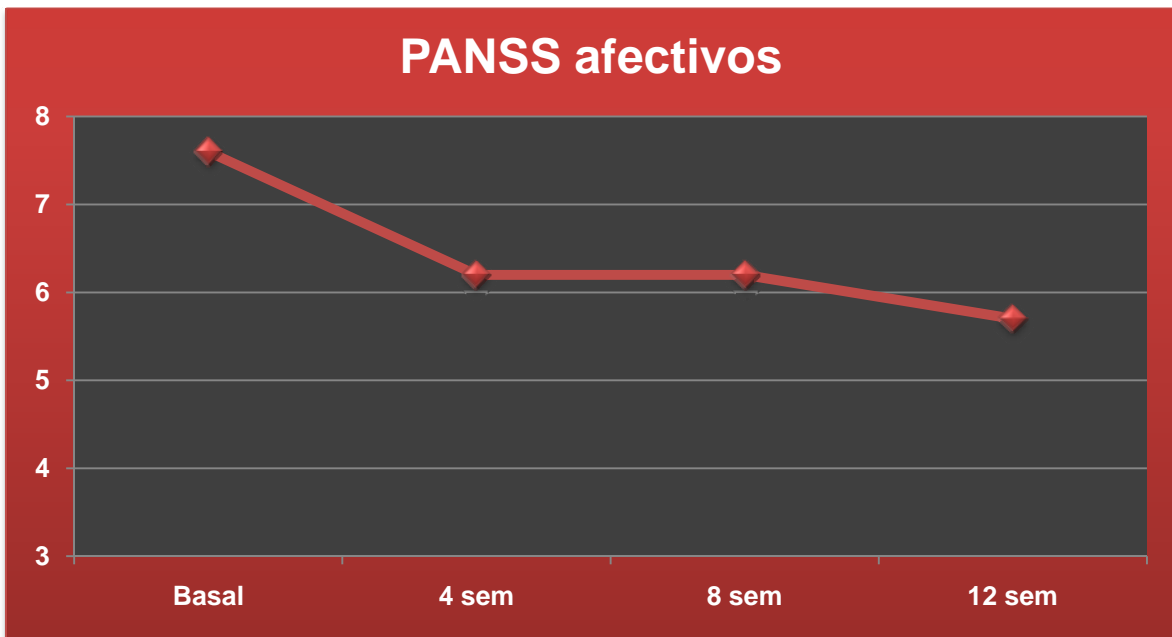


Figura 10. Valores promedio de la subescala de síntomas afectivos de la PANSS al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

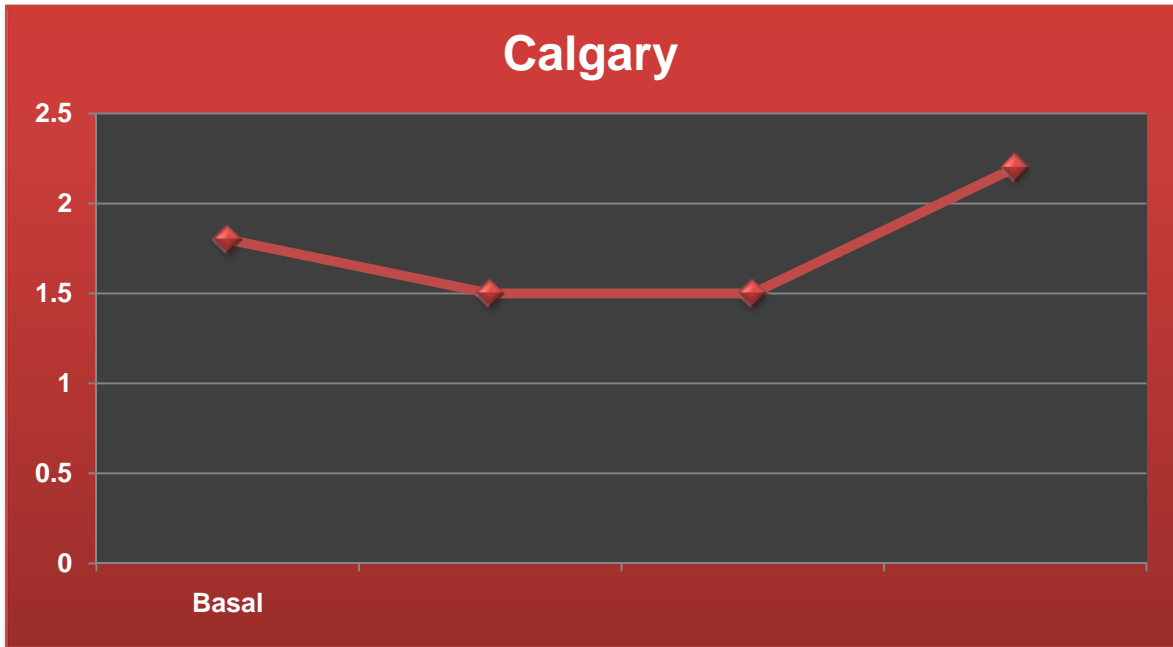


Figura 11. Valores promedio de la escala Calgary para la depresión en la esquizofrenia al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

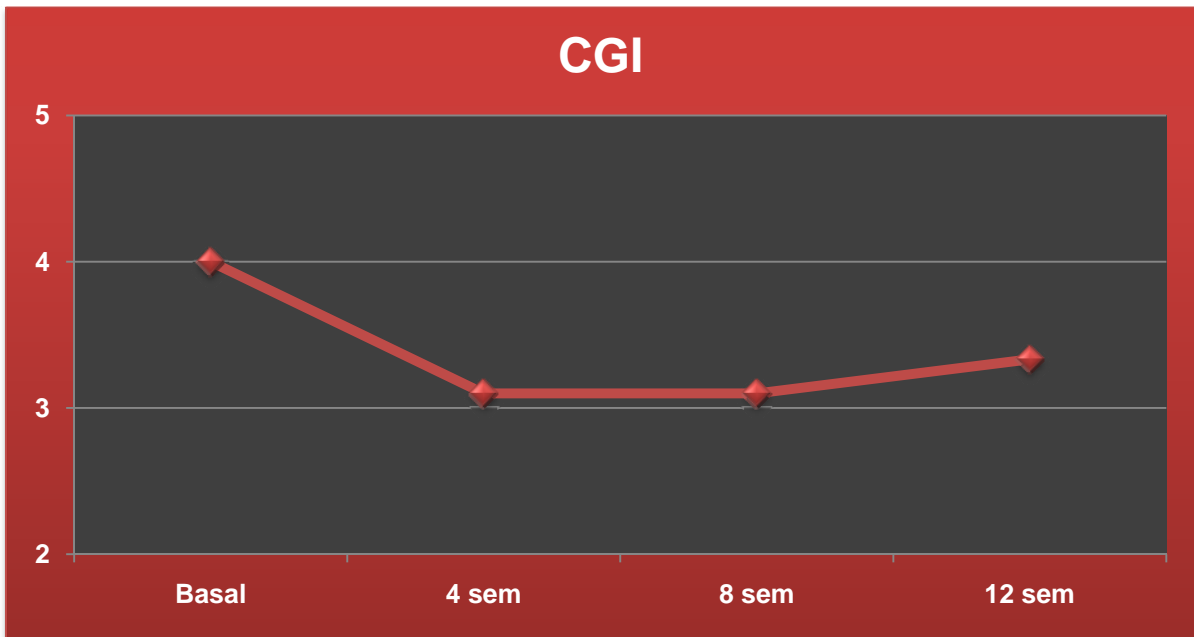


Figura 12. Valores promedio de la escala de Impresión Clínica Global al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

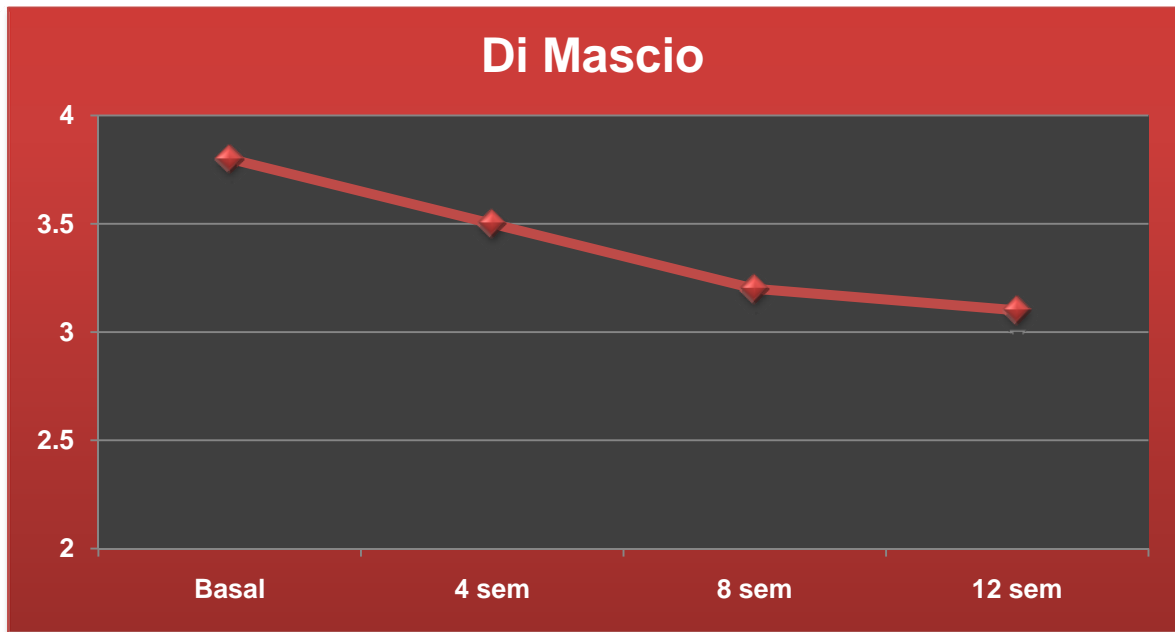


Figura 13. Valores promedio de la escala de evaluación de síntomas extrapiramidales de Di Mascio al inicio del estudio (basal), a las 4, 8 y 12 semanas

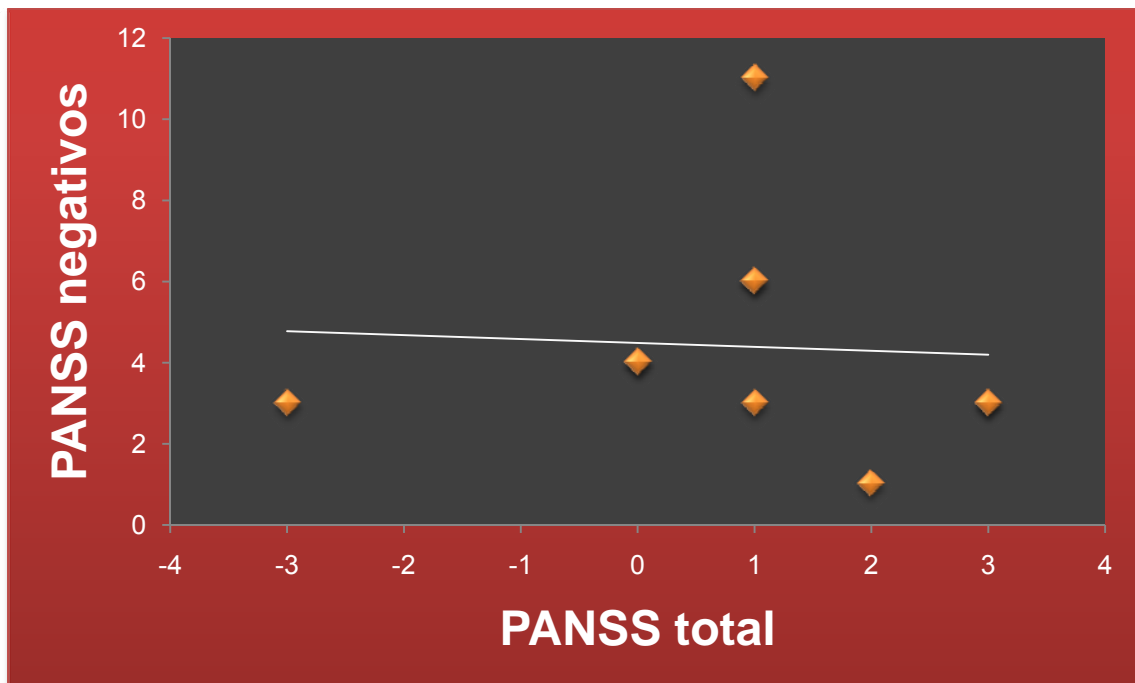


Figura 14. Gráfica de correlación de los puntajes totales de la PANSS con los puntajes de la subescala de síntomas negativos de la PANSS.

Muestra la correlación de Pearson entre los valores delta de los puntajes totales de la escala PANSS (PANSS total) y los valores delta de los puntajes de la subescala de síntomas negativos de la PANSS (PANSS negativos)

Referencias

1. Caraveo J., Medina-Mora M., Rascón M.L., Villatoro J., Martínez-Velez A. Gómez M. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la población adulta urbana de México. *Salud Mental*. 1996; 19: 14-21
2. Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Flaum, M., Nopoulos, P., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic naive patients. *Lancet*, 1997; 349: 4067. 1730– 173
3. Stahl, SM., Buckley PF. Negative Symptoms of schizophrenia: a problema that will not go away. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 4-11.
4. Buchanan, R. Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. *Schiz Bull* 2007; 33:4. 1013-1022.
5. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73–103.
6. Haraldson, H., Ferrarelli, F., Kalin, N., Tononi, G. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizo Res* 2004; 71: 1-16.
7. Tamminga, CA. The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 9): 9–13.
8. Cordes, J., Arends, M., Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Kornischka, J., Eichhammer, P., Klimle, A., Winterer, G., Agelink, M. Potential Clinical Targets of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment in Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2006; 54:87-99.
9. Fitzgerald,P., Brown, T., Daskalakis, Z. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. Review article. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105:324-340.
10. Keck, M., Welt, T., Muller, M., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropsychopharmacology* 2002; 43: 101.

11. Taber MT, Fibiger HC. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 1995; 15: 3896–3904.
12. Strafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci* 2001; 21:157–4.
13. Cordes J, Brinkmeyer J, Kotrotsios G, Arends M, Mobascher A, Agelink MW, Wölwer W: The effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms and electrophysiological correlates of facial affect recognition in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 510
14. Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS, Shapiro M, Frank JA, Pickar D, Weinberger DR. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 125–132.
15. Freedman R, Adler L E, Gault J, Harris J G, Nagamoto H T, Olincy A. Parsing the Phenotype of Schizophrenia: Deficits in Inhibitory mechanisms. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 8, Suppl. 1, 7
16. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, Weinberger DR, Berman KF. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002; 5: 267–271.
17. Jackson ME, Frost AS, Moghaddam B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem* 2001; 78: 920–923.
18. Prikyl, R., Kasperek, T., Skotakova, S., Ustohal, L., Kucerova, H., Ceskova, E. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind randomized controlled study. *Schizo Res* 2007; 95: 151-157
19. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 243–256

20. Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr. Bull* 2006; 32: 250–258.
21. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 825–844.
22. Potkin, S.G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., Doo, M., Jin, Y., Wu, J.C., Fallon, J.H. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2002;159: 227–237.
23. Arends M, Mobascher A, Brinkmeyer J, Wölwer W, Krieger K, Agelink MW, Klimke A, Cordes J. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on autonomic nervous system (ANS) function in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004; 19(suppl 1):16
24. Rollnik, J.D., Huber, T.J., Mogk, H., Siggelkow, S., Kropp, S., Dengler, R. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *NeuroReport* 2000;11: 4013–4015.
25. Hajak, G., Marienhagen, J., Langguth, B., Werner, S., Binder, H., Eichhammer, P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. In schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol. Med* 2004; 34: 1157–1163.
26. Jandl, M., Bettner, R., Sack, A., Weber, B. Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *J. Neural Transm* 2005; 112: 955.
27. Jin, Y., Potkin, S.G., Kemp, A.S., Huerta, S.T., Alva, G., Thai, T.M., Carreon, D., Bunney, W.E. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Bull* 2006; 32: 556–561.
28. Sachdev, P., Loo, C., Mitchell, P., Malhi, G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2005; 59: 354–357.

29. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 105-110.
30. Klein E, Kolsky Y, Puyarovsky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1451–1454.
31. Nahas, Z., Lomarev, M., Roberts, D.R., Shastri, A., Lorberbaum, J.P., Teneback, C., McConnell, K., Vincent, D.J., Li, X., George, M.S., Bohning, D.E. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol. Psychiatry* 2001; 50 (9): 712– 720.
32. Nahas, Z., McConnell, K.C.S., Molloy, M., Oliver, N.C., Risch, S.C., Christie, S., Arana, G.W., George, M.S. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 1999; 45:8 Suppl. 1, 37S.
33. Mogg, A., Purvis, R., Eranti, S., Contell, F., Taylor, J., Nicholson, T., Brown, R., McLoughlin, D. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: A randomized controlled pilot study. *Schizophr Res* 2007; 93:221-228.
34. Holi, M.M., Eronen, M., Toivonen, K., Toivonen, P., Marttunen, M., Naukkarinen, H. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr. Bull* 2004; 30: 429–434.
35. Grisaru, N., Chudakov, B., Yaroslavsky, Y., Belmaker, R.H. Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation. *Am. J Psychiatry* 1998; 155: 11, 1630.
36. Saba, G., Rocamora, J.F., Kalalou, K., Benadhira, R., Plaze, M., Aubriot-Delmas, B. Catatonia and transcranial magnetic stimulation. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159 (10): 1794.
37. Kirkpatrick, B. Editor's introduction: theme issue on negative symptoms. *Schizophr. Bull* 2006; 32: 214–219
38. García- Portilla, M., Bascarán, M., Sáiz, P. et al. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 4ª ed. Ars Médica; España, 2006.

39. Addington, D. Addington, J. Schissel, B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990; 3:247-251.
40. Ortega-Soto, H., García, S., Imaz, B., Pacheco, J., Brunner, E., Apiquian, R., de la Torre, M. Validez y Reproducibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental* 1994; 17: 13, 7-13.
41. Kay, S. Fiszbein, L. Opler, L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276.
42. Apiquian, R., Fresán, A., Nicolini, H., Evaluación de la Psicopatología. Escalas en español. 1era Ed. Ciencia y Cultura Latinoamericana S.A. de C.V; Mexico, 2000.
43. Fresán, A. De la Fuente-Sandoval, C. Loyzaga, C. García-Anaya, M. Meyenberg, N. Nicolini, H. Apiquian, R. A Torced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the positive and negative syndrome scale in mexican schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2005; 72:123-129
44. Herrera- Estrella, M., Torner, C., González, G., Olivares, M. Estudio de la confiabilidad de la traducción al español de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) para la valoración de la esquizofrenia. *Psiquis*, 1993; 2: 2, 47-51.
45. Triggs, W J et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1440–1446.
46. Hallett, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; 406: 6792, 147– 150
47. Pascual-Leone, A., Manoach, D.S., Birnbaum, R., Goff, D.C. Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2002; 52 (1): 24–31
48. Dablac de- Lange J, Knetering R, Alemán A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Negative Symptoms of Schizophrenia: Review and Meta- Analisis. *J Clin Psychiatry* 2010. Online ahead of print.
49. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel

magnetic resonance image-guided neuronavigation. Hum Brain Mapp, 2010. Online ahead of print

50. Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, Haynor D, George MS, Nahas Z. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. Biol Psychiatry. 2009; 66 (5):509-15