



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑOZ

**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN LA CALIDAD
DEL SUEÑO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEPRESIVO**

MAYOR

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

ANDREA PARDO BERRA

TUTOR TEÓRICO: DR. ALEJANDRO M. JIMÉNEZ GENCHI

TUTOR METODOLÓGICO: DR. JORGE J. GONZÁLEZ OLVERA

MÉXICO, D.F.

JULIO 2014



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.

1. INTRODUCCION	4
1.1. Generalidades del Trastorno Depresivo Mayor	5
1.2. Criterios diagnósticos del Trastorno Depresivo Mayor	6
1.2.1. CIE-10	6
1.2.2. DSM-IV-TR	6
1.3. Alteraciones del sueño y los trastornos psiquiátricos	7
1.4. Fisiología del sueño	8
1.5. Insomnio	9
1.5.1. Biología de los sistemas circadianos y su relación sobre el estado del ánimo	9
1.5.2. Trastornos de los ritmos circadianos y depresión	11
1.6. Alteraciones del sueño en el Trastorno Depresivo Mayor	12
1.7. Evaluación de las dificultades para dormir	13
1.8. Generalidades de la Estimulación Magnética Transcraneal	13
1.8.1. Aplicación de la Estimulación Magnética Transcraneal en la Depresión	15
2. JUSTIFICACION	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4. OBJETIVO	20
4.1. Objetivo General	20
4.2. Objetivos Específicos	20
5. HIPOTESIS	20
6. MATERIAL Y METODOS	21
6.1. Tipo de estudio	21
6.2. Población en estudio, selección, tamaño de la muestra	21
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	21
6.4. Variables y escalas de medición	22
6.5. Procedimiento general	29
6.6. Análisis estadístico	31
7. CONSIDERACIONES ETICAS	31
8. ORGANIZACION (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES) Y FLUJOGRAMA	31
9. RESULTADOS	34
10. DISCUSION Y CONCLUSIONES	43
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46

- 12.1. Tablas
- 12.2. Consentimiento informado
- 12.3. Clinimetria

1. INTRODUCCION

Los trastornos mentales tienen un fuerte impacto sobre la vida de los individuos, la familia y la sociedad en su conjunto. Se calcula que más de 20% de la población mundial padecerá algún trastorno afectivo que requiera tratamiento médico en algún momento de su vida. El Informe Mundial sobre la Salud de 2001, refiere que la prevalencia para un periodo de 12 meses es de 5.8% y 9.5% respectivamente. Además de la discapacidad directa producida por el conjunto de síntomas característicos de los padecimientos mentales, existe una importante estigmatización que lleva a la discriminación de los enfermos y sus familias, provocando un sufrimiento adicional al que produce la enfermedad misma. (Medina-Mora Icaza, Lozano, Belló, & Puentes-Rosas, 2005)

En México se han llevado a cabo algunos estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia de trastornos mentales, incluidos los trastornos y episodios depresivos, identificando, además, el proceso de búsqueda de ayuda. Los hallazgos de estas investigaciones muestran discrepancias notables debido a diferencias en la definición del trastorno, la clasificación que se ha utilizado y la población en la cual se ha desarrollado el estudio. Entre los trabajos previos cabe destacar un estudio llevado a cabo como parte de la Encuesta Nacional de Adicciones en 1988, en el cual se incluyó una sección para investigar la prevalencia de trastornos mentales en personas de entre 18 y 65 años de edad. Uno de los principales hallazgos fue que el 34% de la población estudiada presentó uno o más síntomas de depresión durante el mes anterior al estudio. El 13% de la población presentó sintomatología severa con importantes variaciones de acuerdo con el sexo del entrevistado: 8.5% entre los hombres y 17% en las mujeres. En otro estudio realizado en la Ciudad de México se encontró una prevalencia de episodios depresivos durante la vida (sin excluir trastorno bipolar) de 8.3%, con un claro predominio de las mujeres. La Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica llevada a cabo en 2002 entre población urbana de 18 a 65 años de edad, concluyó que los trastornos afectivos, se ubican, respecto al resto de los trastornos investigados, en tercer lugar en frecuencia para prevalencia alguna vez en la vida (9.1%), después de los trastornos de ansiedad (14.3%) y los trastornos por uso de sustancias (9.2%). Al limitar el análisis de la encuesta a los 12 meses previos a su aplicación, los trastornos más comunes fueron los de ansiedad, seguidos de los afectivos. Al analizar los trastornos individualmente, el episodio depresivo pasa a un quinto lugar (luego de las fobias específicas, los trastornos de conducta, la dependencia al alcohol y la fobia social), con una prevalencia de 3.3% alguna vez en la vida. Entre las mujeres, la depresión mayor ocupa el segundo lugar. (Medina-Mora Icaza et al., 2005)

Se ha estimado que en México, los trastornos neuropsiquiátricos ocupan el quinto lugar como carga de enfermedad al considerar indicadores de muerte prematura y días vividos con discapacidad. Cuatro de las diez enfermedades más incapacitantes son neuropsiquiátricas (esquizofrenia, depresión, obsesión compulsión y alcoholismo). Se espera que el índice de enfermos se incremente debido a problemas tales como la pobreza, la violencia, el aumento en el abuso de drogas y el envejecimiento de la población, entre otros factores. De la población adulta entre 18 y 65 años, 9% presentan trastornos afectivos, de los cuales el 7.8% corresponden a episodios de depresión mayor. A pesar de los avances científicos, la atención a este sector de la población sigue siendo deficiente, su detección, tratamiento y/o canalización

a servicios especializados es insuficiente, existe aún un importante estigma social que segrega a los pacientes psiquiátricos y el tiempo que pasa entre que el paciente identifica sus síntomas y recibe ayuda especializada es considerable. Por otra parte, la población no solicita la ayuda que está disponible, junto con razones derivadas del miedo al estigma o del desconocimiento de los beneficios de la atención médico-psiquiátrica y psicosocial están las diferencias en las necesidades sentidas por la población y el tipo de ayuda que ofrecen los servicios. Estudios en población urbana del país han documentado que las personas con trastornos emocionales piden primero ayuda en las redes sociales, 54% a familiares y amigos, 10% a sacerdotes y ministros, 15% se automedican y sólo secundariamente acuden a medicina general y a los servicios especializados.

En México Medina-Mora y cols. reportaron que uno de cada cinco individuos presenta al menos un trastorno mental en un momento de su vida. Entre los hombres el problema más común es la dependencia a alcohol, mientras que en las mujeres fue la depresión. Dentro de los trastornos que recibieron atención en un servicio especializado, el trastorno de pánico fue el diagnóstico que generó más uso de estos servicios (17.1%) seguido de la manía (12.7%) y la depresión mayor (11.9%). (Medina-Mora Icaza et al., 2005)

1.1 Generalidades del Trastorno Depresivo Mayor

La OMS define a la depresión como el más común de los trastornos mentales. Afecta alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo. El trastorno depresivo mayor (TDM) tiene la prevalencia más alta a lo largo de la vida (17%) entre todos los trastornos psiquiátricos, afecta del 10 al 30% de las mujeres y del 7 al 15% de los hombres dentro de una población; y es considerado la segunda causa de discapacidad a nivel mundial. Este trastorno es un problema importante de salud pública y presenta una incidencia anual de 1.59%, siendo esta mayor en mujeres 1.89% que en varones 1.10%. La edad de inicio es en promedio los 40 años de edad, en el 50% de los casos la enfermedad aparece entre los 20 y los 50 años; y según datos epidemiológicos la incidencia parece estar aumentando entre los sujetos menores de 20 años, apareciendo con mayor frecuencia en personas que no mantienen relaciones interpersonales estrechas o que están divorciados o separados. Su etiología es desconocida; se cree que es multifactorial involucrando factores biológicos, genéticos y psicosociales. En la Ciudad de México Caraveo y cols. documentaron que tan solo el 20% de las personas con un trastorno depresivo mayor buscaban algún tipo de atención especializada. (Medina-Mora Icaza, Borges, & Lara Muñoz, 2003)

No obstante la alta prevalencia del TDM, se especula que esta enfermedad esta subdiagnosticada, ya que su reconocimiento puede dificultarse debido a la alta frecuencia de síntomas físicos asociados, sobre todo de naturaleza dolorosa, mismos que pueden ser más evidentes que los síntomas emocionales subyacentes. Estudios actuales revelan que hasta el 76% de los pacientes con depresión reportan síntomas físicos dolorosos como cefalea, dolor abdominal, dolor lumbar y dolor sin localización precisa. Además se ha demostrado, que las molestias musculo esqueléticas inespecíficas, el dolor lumbar y el dolor precordial predicen la intensidad de la depresión. (Ruiz et al., 2007)

1.2 Criterios diagnósticos del Trastorno Depresivo Mayor

Los criterios diagnósticos de depresión más utilizados, tanto en la clínica como en los estudios de investigación, son la Clasificación Internacional de Enfermedades (Trastornos mentales y del comportamiento (CIE-10) con los códigos F32 (episodios depresivos) y F33 (trastorno depresivo recurrente) y la de la American Psychiatric Association (DSM-IV-TR) con los códigos 296.2X (trastorno depresivo) y 296.3X (trastorno depresivo recidivante). Tanto en la CIE-10 como en el DSM-IV-TR la gravedad de los episodios se basa en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en el grado de deterioro funcional.

1.2.1 CIE-10

La CIE-10 utiliza una lista de 10 síntomas depresivos (Tabla 1) y divide el cuadro depresivo en leve, moderado o grave (con o sin síntomas psicóticos).

En cualquiera de estos casos siempre deben estar presentes al menos dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión: ánimo depresivo, pérdida de interés y de la capacidad para disfrutar y aumento de la fatigabilidad, cuando la duración del episodio sea de al menos dos semanas.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según la CIE-10

A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas
B. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico
C. Síndrome somático: comúnmente se considera que los síntomas “somáticos” tienen un significado especial, y en otras clasificaciones se les denomina melancólicos o endogenomorfos: <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que eran placenteras • Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta • Despertarse por la mañana dos horas o más antes de lo habitual • Empeoramiento matutino del humor depresivo • Presencia de enlentecimiento motor o agitación • Pérdida marcada del apetito • Pérdida de peso al menos del 5% en el último mes • Notable disminución del interés sexual

1.2.2 DSM-IV-TR

El DSM-IV-TR utiliza una lista de 9 síntomas depresivos (Tabla 2), requiere también una duración del episodio de al menos dos semanas y divide el cuadro depresivo mayor en leve, moderado o grave, con códigos específicos para la remisión parcial/total o no especificada. El diagnóstico se establece con la presencia de al menos cinco de los síntomas, y debe ser uno de ellos un estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés o de capacidad para el placer. (DSM IV TR Breviario)

Tabla 2. Criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor según DSM-IV-TR

A. Cinco o más de los síntomas siguientes durante un período de dos semanas y que representen un cambio respecto a la actividad previa: uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer. (1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros.
--

<p>(2) Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días.</p> <p>(3) Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.</p> <p>(4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</p> <p>(5) Agitación o retraso psicomotores casi todos los días.</p> <p>(6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</p> <p>(7) Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada casi todos los días (no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo).</p> <p>(8) Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros).</p> <p>(9) Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.</p> <p>B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto.</p>
<p>C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.</p>
<p>D. Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general (por ejemplo, hipotiroidismo).</p>
<p>E. Los síntomas no son mejor explicados por duelo, es decir que tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación mórbida con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.</p>

1.3 Alteraciones del sueño y los trastornos psiquiátricos

El sueño es una necesidad básica imprescindible para mantener la salud y la vida. El sueño es un evento fisiológico reversible que se desencadena por un proceso homeostático en el que están implicados algunos neurotransmisores, pero que también responde a un ritmo circadiano, por lo que las personas se mantienen despiertas cuando la homeostasis está al máximo. El ritmo circadiano está dominado por el núcleo supraquiasmático, que responde a la luz y a la oscuridad. El conducto retino-hipotalámico transmite la luz desde el ojo al núcleo supraquiasmático y envía un mensaje de cuándo hay luz o cuándo hay oscuridad y, por lo tanto, de cuando se debe estar despierto o dormido. (Medina O, 2007)

Con frecuencia, las alteraciones del sueño se detectan en la mayoría de los pacientes con trastornos mentales y, a su vez, éstos tienden a ser comunes en pacientes con alteraciones del sueño. Aproximadamente el 40% de las personas que se quejan de insomnio y el 46,5% de quienes lo hacen por excesiva somnolencia diurna presentan alguna enfermedad psiquiátrica. Se ha podido calcular que de 100 personas que acuden a un hospital especializado en sueño, dos tercios de ellas presentan alguna alteración psiquiátrica, y de estas, la mitad sufre de un trastorno afectivo. Por otro lado, de 100 pacientes que en un hospital general son derivados a consulta de psiquiatría o a quienes se les solicita una interconsulta por ese servicio, aproximadamente, el 72% padece de insomnio. En el DSM-IV-TR las alteraciones del sueño se pueden encontrar como un criterio diagnóstico o como un síntoma involucrado en el diagnóstico en las siguientes patologías:

- Episodio Depresivo Mayor
- Trastorno de estrés postraumático
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de pánico (asociado)

El insomnio es la queja principal de los pacientes con alguna patología psiquiátrica. Las personas con insomnio tienen, por lo general, una pobre salud mental y física y presentar un alto riesgo de desarrollar trastornos depresivos.

1.4 Fisiología del sueño

Las fases del sueño se definen con base en tres medidas electrofisiológicas:

1. El electroencefalograma (EEG)
2. El electromiograma (EMG)
3. El electrooculograma (EOG)

Por medio de estas medidas, el sueño de movimientos oculares (MOR), conocido internacionalmente como sueño REM (rapid eye movement), y sueño no MOR o sueño no REM, que incluye cuatro estadios, de los cuales los dos últimos (3 y 4) corresponden al sueño de ondas lentas (SOL). Recientemente un consenso de expertos de la Academia Americana de Medicina del Sueño, en 2007, propuso la siguiente clasificación para los diferentes estadios del sueño: 0=vigilia, N1=estadio I, n2= estadio 2, N3=para los estadios 3 y 4 y R=para el sueño MOR, la cual publican como una puntuación visual del sueño, sin embargo se siguen usando los estadios del sueño con base en el Manual de puntuación del sueño, de Rechtschaffen y Kales de 1968. El sueño MOR también es conocido como un sueño paradójico, debido a que es el más profundo, pero a la vez ligero. Es considerado profundo porque los cambios en el organismo y en el sistema cerebral subcortical son más pronunciados que en cualquier otra fase del sueño. Por ejemplo, en esta fase ocurre una pérdida del tono muscular y una pérdida de la regulación de la temperatura; así mismo, la respiración y la frecuencia cardiaca se tornan irregulares. Por otra parte, la actividad de la corteza cerebral es rápida y se asemeja a la vigilia en el registro encefalográfico. Los ensueños están estrechamente relacionados con la fase MOR. Además, es relativamente fácil que una persona despierte durante la fase MOR, si lo comparamos con el sueño profundo de ondas lentas.

El proceso del dormir incluye varios ciclos, cada uno con una duración de aproximadamente 90 minutos, al final de los cuales se experimenta un nuevo sueño MOR. No obstante, a medida que avanza la noche, el sueño MOR se va alargando y aumentando, y su periodo más largo se presenta justamente cuando la temperatura corporal baja al mínimo, fenómeno que ocurre alrededor de las cinco de la mañana. El sueño no MOR se divide en cuatro estadios, conocidos como I, II, III, IV. Las III y IV son conocidas como sueño delta o SOL, y se corresponden con el sueño más profundo en los humanos. La profundidad y la duración del SOL dependerán del tiempo de vigilia o de falta de sueño que se haya tenido; de tal manera que será más abundante y profundo cuando se haya tenido una pérdida de sueño o un sueño fragmentado en noches anteriores.

El estadio I del sueño ocurre al principio y se considera una etapa de transición entre la vigilia y la entrada del sueño. La latencia normal del sueño se encuentra entre los 10 y los 30 minutos, y ocupa aproximadamente el 5% del sueño total nocturno. El estadio II ocurre varias veces en la noche y representa entre el 45% y el 50% del sueño. Los estadios III y IV corresponden entre el 15% y el 20%, y el sueño MOR, entre el 20% y el 25%. (Medina O, 2007)

1.5 Insomnio

El insomnio afecta a 30% de la población y un 10% de ésta lo padece de forma crónica. Es la alteración del sueño más común en psiquiatría. La mayoría de los estudios señala que aproximadamente en la mitad de los pacientes que padecen de insomnio crónico existe una alteración psiquiátrica. Las causas psiquiátricas más comunes de insomnio son la psicosis, los trastornos del humor, los trastornos de ansiedad y la demencia.

Existe una variación diurna del humor en las personas sanas, mientras en los pacientes con depresión se ha podido constatar que la privación del sueño provoca un efecto antidepressivo. Sin embargo, no es fácil comparar estos cambios de humor que se presentan durante el día entre sujetos sanos y pacientes, debido a la falta de instrumentos adecuados de medición, la interferencia de la medicación y a diferencias individuales del horario sueño-vigilia. El afecto muchas veces mejora a lo largo del día mientras se mantienen despiertos los pacientes con depresión. Por tal motivo se ha propuesto la privación del sueño como un tratamiento coadyuvante para la depresión. Aproximadamente un 55% de estos pacientes mejoran con esta medida, pero cuando vuelven a normalizar su hábito de dormir, la mejoría puede detenerse y recaer. El mecanismo de acción de la privación de sueño no está nada claro, aunque se plantean algunas hipótesis, como una interrupción del sueño MOR, una interrupción del sueño no MOR, un avance de la fase de los ritmos circadianos y un efecto sinérgico de la privación del sueño y la exposición a la luz durante la vigilia.

1.5.1 Biología de los sistemas circadianos y su relación sobre el estado del ánimo

La mayoría de las funciones fisiológicas, metabólicas y conductuales de los seres vivos experimentan ritmos circadianos en función de sus periodos de actividad-reposo (o vigilia-sueño). Estos ritmos se regulan y organizan mediante el programa endógeno de un marcapasos o reloj circadiano que regula muchos, si no todos, los ritmos circadianos de los mamíferos y del hombre. Por un lado, los ritmos circadianos permiten a los organismos sincronizar sus actividades con las fluctuaciones periódicas del entorno; por el otro, permiten integrar y organizar el medio interno. La sincronización externa tiene una importancia obvia para la supervivencia y la adaptación de los individuos y de las especies; la sincronización interna asegura la coordinación de los cambios periódicos que se operan en cada organismo.

Anatómicamente, el reloj circadiano está situado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior, sobre el quiasma óptico. En ausencia de señales temporales periódicas el reloj circadiano se expresa regularmente en periodos que oscilan cada 24 horas. En realidad, el periodo endógeno del reloj biológico de los seres humanos es de 24.2 horas, es decir, tiene un retraso de 12 minutos en relación con el ciclo ambiental de luz-oscuridad. Para mantener la regularidad de los ciclos de 24 horas, el reloj biológico humano se sirve de distintos sincronizadores externos e internos como son la luz diurna, la temporización de las

comidas o los contactos sociales, que modifican el periodo y la fase de los ritmos circadianos. El agente sincronizador dominante de los ritmos circadianos es el ciclo luz-oscuridad, aunque la actividad física y los estímulos sociales parecen también muy importantes. (Van Reeth, 2007)

El sistema nervioso central (SNC) recibe información lumínica directa a través del tracto retino hipotalámico e información indirecta a través del tálamo y el tracto retinogeniculohipotalámico. El reloj circadiano ajusta su función integrando varios parámetros de señal lumínica (tiempo de presentación, duración, irradiación y longitud de onda) a través de un ciclo dosis-dependiente de 24 horas. En el hombre y en otras especies animales la curva de respuesta de fase describe desplazamientos en función de la fase circadiana de la aplicación de la luz. La exposición a la luz durante la noche hace que el reloj circadiano retrase la fase de sus ritmos y reduzca la secreción de melatonina por la glándula pineal; por el contrario, la exposición a la luz durante la mañana conduce a un adelanto de la fase biológica.

La selección de marcadores biológicos circadianos no resulta fácil en la práctica, porque muchos de ellos están influidos por factores que los enmascaran tales como el sueño, el despertar, la comida y la temperatura. Algunas hormonas (como la melatonina y el cortisol) tienen una clara variación circadiana y resultan directamente reguladas por el reloj biológico; otras (como la hormona de crecimiento y la prolactina) están reguladas por el sueño; y otras (como la TSH) lo están por ambos factores. El marcapasos circadiano es sensible a los efectos de desplazamiento de fase de sustancias como la melatonina que actúa sobre los receptores específicos MT1 y MT2. La melatonina está implicada en la sincronización del reloj biológico del ciclo día-noche y en la regulación directa de la temperatura corporal. En condiciones normales, la melatonina se secreta por la glándula pineal según un patrón circadiano de incremento nocturno controlado por el hipotálamo a través de receptores beta adrenérgicos. Habida cuenta de su independencia del sueño y de que su secreción esta poco afectada por otros factores enmascaradores (excepto la luz), la secreción de melatonina resulta un excelente indicador circadiano. (Van Cauter et al., 2004)

Genes específicos son responsables de la duración de las fases circadianas concretas, por ejemplo, se han identificado variantes génicas del reloj circadiano humano que determinan la preferencia por la actividad diurna o nocturna en sus portadores y que podrían desempeñar un papel en el desarrollo de trastornos afectivos como la depresión y el trastorno bipolar. El ambiente materno puede afectar el desarrollo del sistema circadiano del feto modificando su ritmicidad y la secreción de melatonina del adulto. A diferencia de los sistemas de estrés cuyo valor adaptativo es reactivo, los sistemas circadianos tienen un valor predictivo, es decir, preparan el organismo para los cambios ambientales diarios. Estudios recientes en animales y en humanos muestran una estrecha relación entre los sistemas circadianos y los sistemas de estrés. En primer lugar, la respuesta de un organismo al estrés agudo varía en función del momento del día en el que actúa el agente estresor. (Kennaway, 2002)

1.5.2 Trastornos de los ritmos circadianos y depresión

Aunque la alteración del marcapasos circadiano en la depresión es compleja, se han distinguido tres aspectos principales en ella.

- Alteración por adelanto o retraso de fase de los ritmos respecto del ciclo de vigilia-sueño.
- Disminución de la amplitud del ciclo.
- Variaciones de la temporización de un día con otro.

Las variables fisiológicas que se alteran de modo circadiano en la depresión son muchas; se incluyen entre ellas el perfil diario de varias hormonas (corticotropina, cortisol, prolactina, hormona de crecimiento, tirotrópina y melatonina), la temperatura corporal, la excreción de diversos metabolitos en la orina y la secuencia temporal y la estructura del sueño. En pacientes con trastorno depresivo mayor es muy común la disregulación del eje hipotálamo-pituitario adrenal así como el incremento de la secreción de glucocorticoides en el nadir del ritmo circadiano asociado con un avance de fase en la secreción de cortisol.

Los patrones de secreción de melatonina están también alterados en diversos trastornos psiquiátricos. Un bajo nivel plasmático de melatonina es el hallazgo más consistente en la depresión, incluida la depresión del trastorno bipolar y el trastorno disfórico premenstrual. El hecho de que ritmos biológicos diferentes estén alterados en la depresión sugiere que el marcapasos circadiano de los pacientes depresivos es disfuncional, aunque la naturaleza de la disfunción no se conozca todavía con exactitud. La identificación de la misma y la delimitación genética de los fenotipos más sensibles al trastorno de los ritmos circadianos y a la depresión podría, al menos teóricamente, ayudar al diagnóstico precoz de la depresión en el futuro. La mejoría de muchas depresiones cuando se corrigen terapéuticamente las anomalías circadianas que se les asocian sugiere que dichas anomalías son un componente central de la fisiopatología de la depresión. Por ejemplo, el adelanto provocado del ciclo de vigilia-sueño podría explicar los efectos terapéuticos de la privación completa del sueño, con o sin tratamiento combinado con antidepresivos. El abordaje de la depresión desde una perspectiva circadiana ha generado diversas hipótesis que tratan de explicarla. Las más importantes subrayan la desincronización circadiana de los trastornos del ánimo, el avance de fase circadiana, la disrupción de los ritmos sociales, el efecto depresor del sueño REM y la diferencia del proceso homeostático del sueño. (Linkowski, 2003)

Existe constancia científica de que un subgrupo de pacientes deprimidos presenta anomalías circadianas en el ánimo, sueño, temperatura y secreción neuroendocrina. Se han observado mejorías muy importantes en trastornos afectivos como respuesta a modalidades terapéuticas que actúan sobre los ritmos circadianos. Así mismo, se han descubierto mutaciones en los genes temporizadores que aceleran o retrasan los ritmos circadianos y que están presentes en la depresión mayor. (Caballero Martínez, 2010)

1.6 Alteraciones del sueño en el Trastorno Depresivo Mayor

El trastorno del sueño puede llegar a predecir hasta el 47% de los casos de depresión mayor al año y resulta mejor que otros síntomas como las ideas de muerte, los sentimientos de culpa, el retardo psicomotor, las alteraciones del peso, los cambios en el apetito y la fatiga.

Aproximadamente un 80% de los pacientes con diagnóstico de depresión presenta alteraciones en sus patrones de sueño. La mayoría de ellos refieren como queja principal un despertar temprano o insomnio terminal, por lo que se despiertan unas horas antes de lo necesario. Riemann y Voderholzer en 2003 informaron en un estudio que cuando comienzan a manifestarse las alteraciones del sueño, debe tomarse en consideración que en el paciente aumenta el riesgo de sufrir depresión, y cuando el insomnio persiste, se ha asociado con el inicio de un nuevo episodio depresivo.

Las alteraciones del sueño durante la depresión pueden no limitarse tan solo a la falta de sueño, sino que pueden estar presentes pesadilla, mala calidad de sueño, disminución del tiempo total de sueño y despertares nocturnos frecuentes. Esto puede traer como consecuencia una sensación diurna de somnolencia y fatiga, que puede confundirse con los síntomas propios de la depresión, aun cuando tras una detallada anamnesis los pacientes logran diferenciar la fatiga por falta de sueño de la causada por depresión, cuando aluden a que tienden a tomar la siesta para compensar su deuda de sueño. Un porcentaje menor de pacientes con depresión mayor sobre todo los adultos jóvenes, se quejan de excesiva somnolencia diurna.

Desde el punto de vista neuropsiquiátrico, la disregulación circadiana se ha considerado como uno de los cuatro dominios sintomáticos clásicos en la depresión que podrían resumirse como sigue:

- 1.- El trastorno del ánimo (que se expresa a través de la anhedonia, la desesperanza, la disforia, la ansiedad, el riesgo suicida)
- 2.- El trastorno cognitivo (que se expresa a través de la hipoprosexia, la lentitud del habla, la pérdida de la motivación, la disfunción ejecutiva, la alteración de la memoria, la apatía, la rumiación y las ideas depresivas de ruina, culpa o hipocondría)
- 3.- El déficit motor (que se expresa a través del enlentecimiento psicomotor, la inquietud o la agitación).
- 4.- La disregulación circadiana (que se expresa a través de la anergia, la variación diurna del humor, la disminución del impulso para la actividad, la disminución de la libido y los cambios en el sueño, en el apetito y en el peso). (Mayberg, 2004)

Los pacientes con depresión mayor presentan 3 tipos de alteraciones fundamentales en el polisomnograma: continuidad del sueño, SOL y sueño MOR. En cuanto a la continuidad del sueño se ha podido apreciar un aumento de la latencia de éste, frecuentes despertares nocturnos y despertar temprano, lo que trae como consecuencia un sueño fragmentado y una menor calidad del sueño. También ha sido informada en varios estudios una disminución de SOL, aunque no todos la muestran. El SOL tiende a disminuir de manera más pronunciada en el

primer ciclo de sueño no MOR, cuya consecuencia es un desajuste en los ciclos posteriores durante el resto de la noche. En estos pacientes también se puede apreciar una disminución de la amplitud de las ondas delta (fases III y IV)

En las alteraciones relacionadas con el sueño MOR, lo primero que llama la atención es la disminución de la latencia del primer MOR, es decir, el primer sueño MOR se adelanta en el tiempo. De la misma forma, la duración del primer sueño MOR se alarga, y se hace más denso. Se nota un aumento de la proporción de los movimientos oculares rápidos y un aumento en el porcentaje de sueño MOR. Estas alteraciones en el sueño MOR parecen ser más pronunciadas durante el episodio depresivo y tienden a normalizarse durante la fase de recuperación. Sin embargo, las alteraciones del sueño permanecen presentes durante la fase eutímica y han sido propuestas como un marcador de los trastornos depresivos en sujetos asintomáticos o en familiares de pacientes con depresión. Estas características del sueño se pueden mantener estables y se plantea que en los pacientes ancianos con depresión o demencia se podría establecer el diagnóstico diferencial con base en los patrones del sueño.

1.7 Evaluación de las dificultades para dormir

Actualmente se dispone, además de los diarios del sueño, de algunos otros instrumentos para la medición de las dificultades para dormir. Basados en diferentes necesidades clínicas y de investigación se han desarrollado instrumentos como el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, el Cuestionario de Evaluación del Dormir de Leeds, el Cuestionario del Dormir del Hospital St. Mary y la Escala Ateneas de insomnio. (Nenciares Portocarrero & Jiménez-Genchi, 2005)

1.8 Generalidades de la Estimulación Magnética Transcraneal

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 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 y se ha utilizado para estudiar la excitabilidad cortical motora y los mecanismos corticales inhibitorios. (Baker et al., 1985; Burt, Lisanby, & Sackeim, 2002)

Al aplicar EMT lo que ocurre es que una corriente eléctrica pasa a través de una bobina de estimulación situada sobre el cuero cabelludo, si ésta tiene la fuerza y la duración adecuadas, se generan campos magnéticos que penetran en el cuero cabelludo, cráneo y meninges, y llegan al cerebro con una atenuación insignificante. Estos campos magnéticos inducen una corriente eléctrica en el tejido neural. Este fenómeno da lugar a la despolarización de la membrana de las neuronas y produce un potencial de acción que se propaga a lo largo de la membrana. La corriente eléctrica inducida en el tejido neural corre paralela a la superficie cortical cuando la bobina se sitúa tangencialmente al cuero cabelludo

Aún no se han podido establecer los parámetros óptimos de tratamiento en los diferentes trastornos psiquiátricos, como la frecuencia, la intensidad, la duración y la localización del estímulo, así como el número total de veces de aplicación del estímulo necesario. Además, en los diferentes estudios se han utilizado diversos tipos de bobinas y técnicas de aplicación sobre el cuero cabelludo.

Uno de los principales problemas en los estudios clínicos controlados en que se usa la 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. Sin embargo, al proceder así, el cerebro puede estimularse de todas formas y los sujetos pueden ser capaces de distinguir entre la EMT real y la EMT falsa. Una solución sería desarrollar una nueva bobina de EMT que tenga la capacidad de inducir tanto una estimulación real como una falsa, en que esta última generara un campo magnético por debajo del umbral de activación de neuronas corticales, pero que fuera suficientemente fuerte para estimular el cuero cabelludo.

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 la excitabilidad cortical disminuye tras una EMT de baja frecuencia (<1Hz). La excitabilidad cortical también depende de la intensidad y duración de la estimulación. 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 un segundo), cuando se utilizan frecuencias mayores a 20Hz y con intensidades de estimulación mayores a 100% del umbral motor. Éstas se presentan muy rara vez. (Jiménez et al., 2002)

Un efecto adverso común son las cefaleas transitorias de leve intensidad que se presentan en 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 se ha reportado empeoramiento de una acúfeno o tinnitus previamente existente. En general, la EMTr se reporta como una maniobra bien tolerada, no dolorosa y con pocos efectos adversos. (Bersani et al., 2013; Buchanan, 2007; Burt et al., 2002; Kabar 2013)

Este tratamiento ha sido aprobado para su uso terapéutico en depresión en países como Canadá, Israel, Australia, Nueva Zelanda. En el 2008 fue aprobado en EU por la FDA para su uso en depresión resistente a tratamiento. (Kabar 2013; Pascual-Leone, Rubio, Pallardó, & Catalá, 1996)

1.8.1 Aplicación de la Estimulación Magnética Transcraneal en la Depresión

La depresión es el trastorno neuropsiquiátrico más estudiado con la técnica de EMTr. En estudios de neuroimágenes se ha observado la participación de un circuito formado por áreas de la corteza cerebral y de los ganglios basales, pero se ha destacado la existencia de algunas regiones eléctricamente hipoactivas en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, entre otras. Otros estudios han mostrado, mediante EMTr sobre áreas prefrontales, la existencia de un efecto lateralizado en el control de las emociones en sujetos sanos donde la corteza prefrontal dorsolateral izquierda es la región más importante. (Zelaya 2010; Fitzgerald, Brown, & Daskalakis, 2002)

Estudios en curso han comenzado a aplicar EMTr sobre las áreas de la corteza cerebral que muestran un estado de hipometabolismo cerebral en la SPECT y en las áreas que exhiben predominio de actividad de ondas delta en la cartografía cerebral computarizada. (Strafella, Paus, Barrett, & Dagher, 2001)

Con frecuencia, los pacientes que presentan depresión mayor tienen disminución tanto en el metabolismo como en el grado de excitabilidad eléctrica en la corteza prefrontal, y parece razonable postular que el aumento de excitabilidad cortical mediante EMTr puede ocasionar una mejoría de la sintomatología.

Los estudios iniciales de EMT en depresión emplearon estimuladores de pulso único, a frecuencias menores de 0,3 Hz (Kennaway, 2002). Todos estos grupos usaron bobinas redondas y grandes ubicadas encima del vértex, lo que estimulaba bilateralmente un área extensa que incluía corteza frontal y áreas amplias de los lóbulos parietales. En un estudio aleatorio abierto se aplicó durante dos semanas EMT de pulso único para aumentar la velocidad de respuesta a la medicación antidepresiva. (Linkowski, 2003)

Estos primeros estudios, que carecieron de control experimental, resaltaban el papel potencial de estímulos de baja frecuencia y el uso de una bobina circular más poderosa, pero menos focal.

En 1993, Höflich y cols. informaron sobre los primeros casos en que se aplicó EMT lenta en el vértex de 2 pacientes deprimidos resistentes, con resultados favorables muy modestos. (Höflich, et al. 1993) Basándose en la disminución de la actividad prefrontal izquierda en sujetos deprimidos, la mayor efectividad del tratamiento electroconvulsivo (TEC) unilateral izquierdo, y el mayor riesgo de depresión en pacientes con lesiones prefrontales izquierdas, George y Wasserman propusieron que la EMTr aplicada en la región prefrontal podía tener un mayor efecto antidepresivo que al aplicarse en el vértex. (George et al., 1995; George, Ketter, & Post, 1994). Con esta idea, y para estudiar los efectos inmediatos de la EMTr, primero aplicaron EMTr rápida, lenta y simulada durante 5 días en 5 pacientes deprimidos, en las regiones prefrontales izquierda y derecha. Estos autores encontraron que la estimulación prefrontal izquierda produce mejoría mientras que la derecha empeora el estado de ánimo. Después, realizaron otro estudio, en el que 6 sujetos deprimidos resistentes recibieron EMTr rápida prefrontal izquierda, en sesiones de 20 trenes de 2 segundos de duración por 20 minutos al 80% del UM. Después de 5 días de EMTr, las calificaciones en la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D) disminuyeron en un 26%, y en 2 casos se observó una respuesta notable con EMTr durante más tiempo. (George et al., 1995)

George et al., en 1995, realizaron un primer estudio para evaluar el efecto antidepresivo de la EMTr, utilizando una bobina focal (no circular, sino en forma de 8), aplicaron cinco sesiones de estimulación (una diaria) en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda de seis pacientes con depresión refractaria. El resultado clínico se midió con la escala de depresión de Hamilton. En este estudio abierto dos de los pacientes experimentaron mejoría sustancial. Grisaru, Yaroslavsky, Abarbanel, Lamberg y Belmaker, al trabajar con una bobina circular, describieron un efecto antidepresivo de la EMTr en un estudio abierto con diez pacientes. Todos estos estudios fueron abiertos y tampoco tenían control sobre el potencial efecto placebo derivado de la aplicación.

Pascual-Leone, Rubio, Pallardo y Catalá publicaron el primer estudio aleatorio controlado con placebo, de aplicación de EMTr en sujetos con depresión. Un total de 17 pacientes tenían depresión mayor, subtipo psicótica, resistente a tratamiento (DSM-III-R). En el grupo control se utilizó EMTr simulada y estimulación en áreas corticales distintas a la prefrontal dorsolateral izquierda. Cada paciente recibió, durante cinco días, una sesión diaria de EMTr consistente en 20 series de 10 Hz. Cada una duraba 10 segundos y había un minuto de intervalo entre una y otra. La intensidad fue equivalente al 90% del umbral motor de cada paciente y la bobina utilizada tenía forma de 8. La medición clínica se efectuó mediante la escala de depresión de Hamilton y el Inventario de Beck para depresión. Además, se observó una mejoría significativa solamente en los pacientes que recibieron EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (área 46 y probablemente área 9). Once de 17 pacientes mostraron una marcada mejoría que se prolongó, al menos, durante dos semanas. Ninguno de los sujetos experimentó efectos adversos ni complicaciones relevantes secundarias al tratamiento. Tampoco se produjeron crisis epilépticas. (Pascual-Leone et al., 1996; Pascual-Leone & Tormos-Muñoz, 2008)

En un estudio posterior se aplicó EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda a un grupo de cuarenta pacientes con depresión mayor DSM-IV y SCID. El estudio fue diseñado como un ensayo cruzado donde los pacientes recibieron una sesión diaria de EMTr durante diez días consecutivos con un seguimiento de tres meses. Los individuos recibieron 1.600 estímulos en cada sesión, aplicados en series de dos a ocho segundos de duración con, al menos, un intervalo de treinta segundos entre cada una. Los parámetros de estimulación fueron personalizados, es decir, se determinaron a partir del efecto que producían en la excitabilidad corticoespinal. Los parámetros seleccionados en cada paciente fueron aquellos que producían un aumento mayor en los grados de excitabilidad corticoespinal cuando eran aplicados sobre la corteza motora. En la mayoría de los casos fueron 10 o 20 Hz a una intensidad equivalente entre el 80% y el 100% del umbral. En casi el 70% se observó mejoría clínica evaluada por medio de las escalas de depresión de Hamilton y Beck. En algunas personas esta mejoría se prolongó más de seis meses. Todos los pacientes toleraron el tratamiento. No hubo complicaciones. En particular, ninguno presentó crisis epilépticas, excepto una mujer que introdujo antidepresivos tricíclicos y neurolépticos en su tratamiento y que desatendió las recomendaciones del protocolo, sin comunicárselo al equipo de investigación. (Bobadilla 2002)

Recientemente, algunos investigadores han empezado a evaluar el papel de la frecuencia del estímulo. Los resultados sugieren que las más bajas pueden ser gran valor terapéutico. Klein y cols. (1999) demostraron en un estudio controlado con placebo (n = 71) que la EMTr de un Hz aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral era más eficaz que el placebo: el 47% respondió positivamente al tratamiento activo comparado con el 17% de respuesta frente al placebo. No se pudo establecer con claridad si la EMTr de un Hz aplicada en el lado izquierdo hubiera sido más eficaz.

Un análisis en el que se consideró tanto la respuesta al tratamiento como el metabolismo cerebral, medido este último por tomografía de emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa, sugiere que los pacientes con metabolismo disminuido pueden responder mejor a estímulos de frecuencia relativamente alta (10 a 20 Hz), mientras que aquéllos con metabolismo aumentado responden mejor a bajas frecuencias (1 a 5 Hz). Esto estaría relacionado con los efectos de la EMTr en la excitabilidad de la corteza. (Bobadilla, 2002)

George et al mostraron en un estudio de un solo caso que la respuesta clínica a la EMTr sobre la corteza prefrontal izquierda se acompaña de un aumento en el metabolismo cerebral observable mediante PET con 18-fluorodeoxiglucosa. Tormos, Tarazona, Cañete, Pallardó, Catalá y Pascual-Leone encontraron que la buena respuesta al tratamiento con EMTr en la depresión parece estar asociada con la normalización del metabolismo cerebral de la corteza prefrontal izquierda (estudiada con SPECT) y por un aumento global del flujo cerebral prefrontal. De este modo, los datos disponibles sugieren que el efecto antidepresivo de la EMTr se basa en la normalización de las áreas corticales con grados de excitabilidad alterados.

En general, la revisión de los diferentes estudios publicados hasta la fecha muestra marcadas diferencias en cuanto a los resultados, lo cual podría ser explicado en función de los distintos parámetros utilizados: especificaciones de los estímulos, forma de la bobina, ubicación del sitio que se va a estimular, medicaciones concomitantes, características de la población de pacientes tratados, etc. De este modo, los efectos benéficos de la EMTr, obtenidos luego del tratamiento antidepresivo, permanecen después de varios meses e incluso años de ser realizado. En general se usaron más de diez sesiones, en especial en pacientes refractarios al tratamiento psicofarmacológico. (Bobadilla, 2002)

Los estudios anteriores dieron solidez al efecto antidepresivo de la EMTr, por lo que surgieron interrogantes respecto a las condiciones que posiblemente ofrecerían mayor efectividad y seguridad, tales como la región cerebral a estimular, la frecuencia y duración de los trenes de estímulos, la duración del intervalo entre los trenes y el número de días de estimulación. Se hicieron evidentes, asimismo, las dificultades metodológicas, como el diseño de la maniobra simulada y la condición ciega de los investigadores y los sujetos estudiados. Algunos de los trabajos subsecuentes se centraron en intentar reproducir la actividad antidepresiva comparándola con una maniobra simulada. Además, también evaluaron las relaciones entre la acción antidepresiva y la frecuencia e intensidad de la estimulación. En este sentido, Figiel y cols. Administraron EMTr rápida a 56 sujetos con depresión refractaria y obtuvieron una mejoría notable en casi la mitad de la muestra. Padberg y cols. estudiaron tres grupos de sujetos deprimidos a quienes administraron en la región prefrontal izquierda EMTr lenta, rápida y simulada, respectivamente. Encontraron que los grupos que recibieron tratamiento

activo obtuvieron una mejoría significativamente mayor en comparación con los del grupo de maniobra simulada, que no modifica la sintomatología. Nahas y cols. evaluaron el efecto antidepressivo de diferentes parámetros de frecuencia de la EMTr y encontraron un mayor número de sujetos que respondieron al recibir EMTr a 5 Hz. Klein y cols. evaluaron el efecto de la EMTr lenta en la región prefrontal derecha en 70 deprimidos con un diseño aleatorio controlado con simulación. Casi la mitad de los sujetos que recibió la EMTr activa tiene una puntuación final menor de 10 puntos en el HAM-D después de 10 días de estimulación. En uno de sus trabajos más recientes, George y cols. estudiaron el efecto de diferentes frecuencias de la EMTr y encontraron un número significativamente mayor de sujetos que respondieron al tratamiento en los grupos que aleatoriamente recibieron estimulación activa en comparación con la simulada. Resultó interesante comprobar un mayor porcentaje de mejoría con la EMTr lenta, aunque ésta no difirió significativamente de la EMTr rápida. La importancia de la frecuencia de estimulación radica no sólo en la magnitud del efecto antidepressivo sino también en sus efectos sobre la excitabilidad cortical y por consiguiente en la seguridad del procedimiento. De acuerdo con algunos estudios iniciales en la corteza motora, la EMTr lenta (1 Hz) tiene efecto inhibitorio mientras que la EMTr rápida (10-20 Hz) produce un efecto excitatorio sobre la actividad neuronal. La intensidad del estímulo en la EMT también está relacionada con estos aspectos. Recientemente, Nahas y cols. han encontrado una disminución del 48% en el HAM-D al incrementar la intensidad de la estimulación al 100% del UM en comparación con una disminución del 18% al aplicar el 80% del UM. Estos autores indican que quizá puede variar la profundidad de penetración del estímulo o que tal vez existe un umbral para el efecto antidepressivo. Empleando la resonancia magnética funcional, Bohning y cols. han observado que la estimulación de la corteza con alta intensidad (110% del UM) produce una mayor activación cerebral local y remota, comparada con la estimulación de menor intensidad (80% del UM). (Jiménez-Genchi, 2002)

La EMT guarda algunas similitudes con el tratamiento electroconvulsivo (TEC) y aunque se piensa que la primera lo sustituirá, la evidencia actual hace pensar que se trata de procedimientos con mecanismos de acción y efectos diferentes.

Aún se desconoce con claridad los mecanismos por los cuales la EMT ejerce un efecto antidepressivo. Los estudios de neuroimagen han mostrado que la EMT tiene efectos no sólo locales sino también subcorticales en estructuras como el cíngulo, la ínsula y la amígdala.

Se ha descrito que la EMT prefrontal prolonga la latencia de inicio del sueño de movimientos oculares rápidos, efecto que se ha propuesto como subyacente a la actividad antidepressiva de la mayoría de los fármacos antidepressivos. (Jiménez-Genchi, 2002)

Tomados en conjunto, todos estos estudios respaldan el efecto antidepressivo de la EMT, así como la seguridad de su aplicación. La región prefrontal izquierda se ha considerado como la más apropiada para recibir estimulación, pero pocos estudios han abordado específicamente la comparación con otras regiones como la prefrontal derecha. Es casi un consenso la aplicación de 10 sesiones diarias, tanto el hecho de aplicar un número distinto de sesiones como el número de estímulos por sesión, el intervalo entre los trenes de estímulos y la intensidad de éstos. En cuanto a los sujetos estudiados, básicamente se ha administrado EMT a sujetos deprimidos resistentes, con poco énfasis en las definiciones de resistencia a fármacos

y algunas veces bajo medicación. En la depresión psicótica, los resultados parecen señalar que esta población de deprimidos es la que menos se beneficia de la EMT. Otro aspecto que merece más atención es la utilidad de la EMT como agente potenciador de los fármacos antidepressivos. En el contexto metodológico, la maniobra simulada o placebo dista aún de tener realmente estas características, lo que impide distinguir de manera fidedigna la magnitud del efecto antidepressivo. Esto es sumamente importante si se tiene en cuenta que con un procedimiento como la EMT, que conlleva un contacto diario entre el paciente y el médico, la tasa de efecto placebo puede ser elevada. Los estudios de neuroimagen han acompañado casi desde su inicio a la EMT, con la finalidad de dilucidar sus efectos cerebrales, y la combinación de ambos procedimientos se ha convertido en un área de rápido avance tecnológico y de hallazgos muy interesantes. (Jiménez-Genchi, 2002)

Se han determinado algunas circunstancias en las que debiera evitarse la EMT, o bien, proceder con extrema precaución; esto, sobre todo, con la finalidad de no inducir crisis convulsivas. La población en mayor riesgo de presentar crisis epilépticas con la EMTr es la de los sujetos con historia personal o familiar de epilepsia. También son sujetos de alto riesgo los que presentan objetos metálicos en cualquier región de la cabeza (esto incluye la presencia de esquirlas, clips, placas o bombas implantadas para la infusión de medicamentos), a excepción de la boca; los pacientes con hipertensión endocraneana, infartos cerebrales, traumatismos craneoencefálicos o lesiones cerebrales producidas por cirugías u otras enfermedades como la neurocisticercosis, tumores, meningitis y encefalitis. También se ha indicado que hay riesgo para pacientes con enfermedades cardíacas severas o portadores de marcapaso o electrodos implantados en el corazón, ya que se puede facilitar la conducción eléctrica y haber fallas en su operación. Se recomienda evitar el uso de la EMT en niños, mujeres embarazadas o en aquéllas en las que se sospeche embarazo, aun cuando Nahas y cols. describieron un caso exitoso y seguro de EMTr en una paciente embarazada deprimida. Se debe proceder con cautela en pacientes que reciben medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepressivos tricíclicos y antipsicóticos) o en abstinencia de la ingesta de alcohol. En términos generales se mantiene la propuesta de emplear la EMTr siempre que los beneficios superen a los riesgos. (García-Anaya et al 2011)(Richieri et al., 2010)

2. JUSTIFICACION

Debido a que el trastorno depresivo mayor tiene la prevalencia más alta a lo largo de la vida; 17% entre todos los trastornos psiquiátricos y afecta del 10 al 30% de las mujeres y del 7 al 15% de los hombres dentro de una población; es considerado la segunda causa de discapacidad a nivel mundial, por tal motivo se considera un problema importante de salud pública y un blanco de investigación para desarrollar diferentes alternativas de tratamiento. Los trastornos del sueño pueden llegar a predecir hasta el 47% de los casos de depresión mayor al año. Aproximadamente un 80% de los pacientes con diagnóstico de depresión presenta alteraciones en sus patrones de sueño. Estas pueden no limitarse tan solo a la falta de sueño, sino que pueden estar presentes pesadillas, mala calidad de sueño, disminución del tiempo total de sueño y despertares nocturnos frecuentes. Esto puede traer como consecuencia una sensación diurna de somnolencia y fatiga, que puede confundirse con los

síntomas propios de la depresión. Además cuando comienzan a manifestarse las alteraciones del sueño, debe tomarse en consideración que en el paciente aumenta el riesgo de sufrir depresión, y cuando el insomnio persiste, se ha asociado con el inicio de un nuevo episodio depresivo. Varias de las áreas cerebrales más importantes implicadas en el TDM son: la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo, los núcleos septales y la amígdala.

La presente investigación, busca determinar la eficacia y los cambios en la calidad del sueño como respuesta al tratamiento farmacológico con fluoxetina y con EMTr en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor; así como ver la relación que existe entre los cambios observados en estas variables y la respuesta clínica al tratamiento. Y de esta manera mejorar la atención de los pacientes que padezcan esta patología y mejorar la calidad de vida de los mismos. Por medio de esta técnica de neuromodulación, se podría estimular, de manera directa e indirecta, las áreas cerebrales antes mencionadas, con la finalidad de obtener un efecto antidepressivo y será de utilidad describir el efecto en cada modalidad lateralizada de tratamiento (CPF DL derecha o izquierda), para proponerlo como indicación en casos específicos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál de los dos tratamientos antidepressivos produce mayor mejoría en la calidad del sueño, la EMTr aplicada sobre la CPF DL lateralizada o el uso farmacológico de fluoxetina?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

- Comparar la respuesta de los sujetos con depresión y la calidad del sueño que reciben EMTr sobre la CPF DL y los que reciben tratamiento farmacológico con fluoxetina.

4.2. Objetivos Específicos

- Comparar los cambios clínicos asociados al efecto antidepressivo de la EMTr lateralizada (derecha e izquierda) en sujetos deprimidos.
- Comparar los cambios clínicos asociados al efecto en la calidad del sueño de la EMTr lateralizada (derecha e izquierda) en sujetos deprimidos.
- Comparar los cambios clínicos asociados al efecto antidepressivo del tratamiento farmacológico con fluoxetina en sujetos deprimidos.
- Comparar los cambios clínicos asociados al efecto en la calidad del sueño del tratamiento farmacológico con fluoxetina en sujetos deprimidos.

5. HIPOTESIS

H1: La respuesta al tratamiento con EMTr probablemente favorezca la modalidad de estimulación lateralizada izquierda.

H2: Los cambios en la calidad del sueño serán evidentes con ambos tipos de tratamiento; neuromodulación o farmacológico, sin embargo se observará una respuesta más rápida al aplicar EMTr sobre la CPF DL izquierda.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de estudio

El estudio se cataloga según la clasificación de Alvan Feinstein:

- De acuerdo a su propósito general: Comparativo.
- De acuerdo al tipo de agente: De maniobra.
- De acuerdo a la colocación de los agentes: Experimental.
- De acuerdo a su dirección temporal: Longitudinal.
- De acuerdo a los componentes de los grupos: Homodémico.
- De acuerdo a la recolección de datos: Prolectivo.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, con tres brazos de tratamiento, en los cuales se aplicó 1 sesión diaria de EMTr, hasta completar 15 sesiones (aplicadas de lunes a viernes) o recibieron tratamiento farmacológico. Los sujetos serían aleatorizados para recibir uno de dos tipos de tratamiento: EMTr izquierda o derecha y el otro grupo tratamiento farmacológico con el ISRS fluoxetina. Sin embargo al inicio del estudio debido a fallas en el equipo se requirió eliminar el grupo de EMTr con lateralización derecha.

6.2. Población en estudio, selección, tamaño de la muestra

Se realizó el estudio en pacientes del género masculino o femenino, que asistieron por primera vez al servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” para elaboración de Historia Clínica, que contaran con número de expediente, con una edad entre 18 y 60 años, que cumplieran criterios DSM-IV-TR para un episodio depresivo mayor, sin tratamiento farmacológico durante el episodio actual, que presentaron un grado de severidad de 18 puntos o más evaluados con la escala de Hamilton para depresión, sin riesgo suicida, que no presentaran otras comorbilidades psiquiátricas graves, que no presentaran actividad paroxística en el EEG o mapeo cerebral basal y que aceptaran participar en el estudio tras haber firmado una carta de consentimiento informado. Se esperó reunir una muestra aproximada de 30 pacientes, considerando la asignación aleatoria a los grupos de EMTr izquierda y derecha (10 sujetos para cada grupo), sin embargo al presentar fallas en el equipo de requirió eliminar el grupo de sujetos destinados a recibir EMTr derecha y otro grupo (10 sujetos) que recibió únicamente tratamiento farmacológico con fluoxetina. En un estudio previo realizado en el mismo Instituto, se definieron las características clínicas y electroencefalográficas de los pacientes que recibían EMTr.

6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes que acudieron a elaboración de Historia Clínica y posterior cita subsecuente, con número de expediente en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”.
- 2) Pacientes de género femenino o masculino.
- 3) Edad de 18 a 60 años.

- 4) Que cursaban un episodio depresivo mayor, de acuerdo al DSM-IV-TR, con puntuación mínima de 18 puntos en la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems.
- 5) Que se encontraban libres de tratamiento farmacológico al inicio del estudio.
- 6) Que cursaran con mala calidad del sueño, de acuerdo a la puntuación mínima de 6 puntos en el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh de 24 ítems.
- 7) Que acepten firmar la hoja de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes con comorbilidad psiquiátrica grave como: trastornos afectivos bipolares, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos psicóticos, trastornos somatomorfos, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo o con algún trastorno grave de personalidad como diagnóstico principal.
- 2) Pacientes con riesgo suicida.
- 3) Pacientes que hayan recibido tratamiento antidepresivo durante las últimas 4 semanas previas al inicio del estudio.
- 4) Pacientes con cualquier tipo de alteraciones en un electroencefalograma convencional, especialmente si se detectaron fenómenos paroxísticos identificados por un neurofisiólogo clínico especializado.
- 5) Pacientes con marcapasos u objetos metálicos intracraneales.
- 6) Pacientes con algún medicamento antimicrobiano, hipnóticos, sedantes o fármacos de tipo benzodiacepínicos.

Criterios de eliminación

- 1) Pacientes que no completaron el estudio por presentar efectos secundarios.
- 2) Pacientes que desearon abandonar el estudio por voluntad propia.

6.4. Variables y escalas de medición

Evaluación de la depresión:

- a. Respuesta: se define como disminución del 50% o más en la calificación basal de la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems.
- b. Tiempo de respuesta al tratamiento: Respuesta establecida como reducción de 50% en escala de Hamilton para depresión de 21 ítems, medido en días.
- c. Cambio en la severidad de los síntomas depresivos: porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal en la escala de depresión de Hamilton de 21 ítems.
- d. Cambio en la severidad de los síntomas depresivos: porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal en la escala de depresión de Montgomery Asberg.
- e. Cambio en la severidad de los síntomas depresivos: porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal en el Inventario de Beck autoaplicable.

Evaluación del sueño:

- a. Cambio en la gravedad del insomnio: evaluado con el Índice de Gravedad del Insomnio (ISI)

- b. Cambio en la somnolencia diurna: evaluado con la Escala de Somnolencia de Epworth (EES)
- c. Cambio en la calidad del sueño: evaluado con el Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI)

Evaluación de la ansiedad:

Cambio en la severidad e la sintomatología ansiosa: evaluado con el Hamilton de Ansiedad

Escalas de medición:

- a. Escala de Hamilton para depresión (HAM-D)
- b. Escala de depresión de Montgomery Asberg (MADRS)
- c. Inventario de Beck para depresión (IDB)
- d. Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI)
- e. Índice de Gravedad del Insomnio (ISI)
- f. Escala de Somnolencia de Epworth (EES)
- g. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)
- h. Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A)

Propiedades de las escalas de medición:

Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D)

Descripción

- Consta de 21 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo.
- Ha de ser administrada por un clínico
- El marco de referencia temporal es en el momento de la entrevista, excepto para algunos ítems, como los de sueño, en los que se exploran los 2 días previos.
- Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación.
- Ofrece una medida cuantitativa de la intensidad del trastorno depresivo y permite cuantificar la evolución de los síntomas bajo el efecto de un tratamiento.

Consistencia

1.- Consistencia interna

- El instrumento muestra una alfa de Cronbach >0.70 . En un meta-análisis realizado a 89 estudios, se encontró una alfa de Cronbach de 0.789 con un IC 95% de 0.769 a 0.809. Se ha traducido al inglés, español, danés, alemán, holandés, turco, árabe, francés, chino, italiano, etc.

2.- Consistencia inter-evaluador

- Presenta un excelente confiabilidad interevaluador con un coeficiente de correlación intra-clase de 0.93 (IC 95% = 0.92 a 0.94). El rango de la r de Pearson es de 0.93 (IC 95% = 0.90 a 0.95).

3.- Consistencia prueba – reprobación

- El instrumento tiene una alta consistencia prueba – re prueba, con un rango entre 0.87 a 0.94. Aunque se encontró una asociación negativa entre la consistencia de la prueba – re prueba y el periodo entre dos evaluaciones (r Spearman = -0.74), lo que se interpreta como: entre más grande sea el intervalo entre las entrevistas, menor será la consistencia.

Validez

- Validez de contenido:
 - Define y mide de manera adecuada la depresión, aunque no incluye todos los criterios diagnósticos del DSM IV-TR o de la CIE-10 para depresión.
- Validez convergente:
 - Adecuada con valores de r de Pearson >0.50 .
- Validez discriminatoria:
 - Detectar depresión y distingue diferentes grupos clínicos (sanos, depresivos uni y bipolares), etc. Distingue pacientes de acuerdo al puntaje en su escala de severidad.
- Validez factorial
 - Escala multidimensional, donde el insomnio el síntoma más frecuente.
- Validez predictiva
 - 19 estudios con 1150 pacientes, evaluados con HDRS e IDB. La escala de Hamilton demostró una mayor sensibilidad al cambio.

Corrección e interpretación

- Proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño. También se ha descrito un factor de vitalidad-enlentecimiento.
- La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem.
- Puntos de corte utilizados:
 - 0-7: sin depresión
 - 8-14: depresión leve
 - ≥ 15 : depresión moderada a grave
- El criterio de inclusión más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación ≥ 18 . Se considera remisión la puntuación < 7 .
- Las puntuaciones en cada uno de los ítems se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que lo constituyen: melancolía (ítem 1,2,7,8,10,13), ansiedad (ítem 9-11), sueño (ítem 4-6) y vitalidad (ítem 1,7,8,14)

Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)

Descripción

- Consta de 10 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad de la depresión.
- Administración por parte de un clínico.
- La puntuación entre cada ítem oscila entre 0 y 6. La escala proporciona criterios operativos para las puntuaciones pares (0, 2, 4 y 6).

- Presenta la ventaja frente al HAM-D de no tener ítems que evalúan ansiedad, aunque sigue manteniendo varios ítems somáticos o vegetativos que dificultan su administración en pacientes con enfermedades físicas.

Corrección e interpretación

- Proporciona una puntuación global que se obtiene sumando la puntuación asignada en cada uno de los 10 ítems.
- La puntuación total puede oscilar entre 0 y 60 puntos.
- Los puntos de corte recomendados globalmente son los siguientes:
 - 0-6: sin depresión
 - 7-19: depresión menor
 - 20-34: depresión moderada
 - 35-60: depresión grave

Inventario de Depresión de Beck

Descripción

- El BDI consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión.
- Es, dentro de las escalas de depresión, la que mayor porcentaje de ítems cognitivos presenta, lo que está en consonancia con la teoría cognitiva de la depresión de Beck.
- Otro elemento distintivo en cuanto a los síntomas es la ausencia de síntomas motores y de ansiedad.
- Autoaplicada.

Consistencia

1.- Consistencia interna

- Tiene una alta consistencia interna. Beck (1961) utilizó un análisis de varianza no paramétrica de Kruskal-Wallis, encontrando una relación significativa de todos los ítems ($p < 0.001$; $N = 200$). En un análisis de ítems divididos a la mitad encontró una alpha de 0.86, que alcanzaba 0.93 con corrección de Spearman – Brown. En un meta-análisis de 25 estudios por Beck y col. (1988) encontraron una alpha en pacientes psiquiátricos (9 estudios) de 0.76 – 0.95.

2.- Consistencia inter-evaluador

- No aplica ya que es una escala autoaplicable.

3.- Consistencia prueba – re prueba

- Beck y colaboradores (1970) reportaron correlaciones de 2 a 5 semanas de 0.90 ($n = 38$). Las correlaciones de Pearson mostraron un rango de 0.48 a 0.86 en población psiquiátrica, y de 0.60 a 0.83 en población no psiquiátrica.

Validez

- Validez de contenido:

- Los ítems del inventario de depresión de Beck han tratado de correlacionar de manera estrecha con los criterios diagnósticos de depresión del DSM-IV y así, incrementar su validez de contenido.
- Validez convergente:
 - Adecuada con valores de r de Pearson de 0.93.
- Validez discriminativa:
 - El inventario de depresión de Beck ha discriminado entre pacientes psiquiátricos que muestran diferentes tipos de depresión. Puede diferenciar entre diferentes diagnósticos psiquiátricos como esquizofrenia y depresión psicótica.
- Validez factorial:
 - Ha sido establecida con inter-correlaciones de los 21 ítems.
- Validez predictiva:
 - Las relaciones del inventario de depresión de Beck con escalas de evaluación psiquiátricas y pruebas psicológicas han conducido a correlaciones que varían entre 0.050 y 0.80

Corrección e interpretación

- En la versión de 21 ítems, el valor de cada una de las respuestas a cada uno de los ítems es distinto y se refiere a continuación (el valor de cada una de las opciones de respuesta sigue el orden en que aparece en el cuestionario).
- Ítem 1: 2 (esta tristeza me produce...); 0 (no me encuentro triste); 1 (me siento algo triste y deprimido); 3 (ya no puedo soportar esta pena); 2 (tengo siempre como una penan encima...).
- Ítem 2: 1-2-0-2-3
- Ítem 3: 3-1-2-0-2
- Ítem 4: 2-1-1-0-3
- Ítem 5: 1-2-2-3-0
- Ítem 6: 1-3-0-2-3
- Ítem 7: 1-1-2-2-0
- Ítem 8: 0-2-3-2-1
- Ítem 9: 1-2-2-3-2-0
- Ítem 10: 0-3-2-1
- Ítem 11: 0-1-2-3
- Ítem 12: 3-1-0-2
- Ítem 13: 1-0-3-2
- Ítem 14: 1-3-0-2
- Ítem 15: 0-1-3-2-1
- Ítem 16: 0-1-2-2-2-3-3-3
- Ítem 17: 1-2-0-3
- Ítem 18: 3-1-2-0
- Ítem 19: 0-1-2-3
- Ítem 20: 2-1-0-3
- Ítem 21: 1-3-2-0

- Puntos de corte:
 - Depresión ausente o mínima: ≤ 10 puntos
 - Depresión leve: ≥ 18 puntos
 - Depresión moderada: ≥ 25 puntos
 - Depresión grave: ≥ 30 puntos

Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg (PSQI)

Descripción

- El PSQI fue diseñado para evaluar la calidad del sueño en los pacientes psiquiátricos
- Consta de un total de 24 ítems, aunque el índice de calidad de sueño se calcula basándose solo en 19 de ellos. Esos ítems se agrupan en siete dimensiones.
 - Calidad del sueño subjetiva
 - Latencia del sueño
 - Duración del sueño
 - Eficiencia habitual del sueño
 - Perturbaciones del sueño
 - Uso de medicación para el sueño
 - Disfunción diurna (hipersomnias y cansancio)
- Es un índice autoaplicado; la mayor parte de los ítems se contestan utilizando una escala Likert de 4 grados, donde 0 significa ausencia de problemas y 3 problemas graves.
- El marco de referencia temporal es el mes previo.
- Los otros 5 ítems de la escala son contestados por el/la compañero/a de habitación/cama, y no se incluyen a la hora de obtener las puntuaciones del PSQI.

Corrección e interpretación

- Proporciona un perfil del sueño (las puntuaciones en cada una de las 7 dimensiones) y una puntuación global de calidad de sueño.
- Las puntuaciones en cada dimensión se obtienen con la media aritmética de las puntuaciones en los ítems que la componen. El valor oscilará entre 0 (no hay problema en esa dimensión) y 3 (problemas graves)
- La puntuación global se calcula sumando las puntuaciones en las 7 dimensiones; el rango posible va de 0 a 21.
- El punto de corte se sitúa en 5/6; puntuaciones ≤ 5 indican buena calidad del sueño, mientras que puntuaciones ≥ 6 sugieren mala calidad del sueño.

Índice de Severidad de Insomnio (ISI)

Descripción

- El ISI fue desarrollado para obtener un cuestionario breve que evaluara la gravedad de los componentes diurno y nocturno del insomnio.

- Constituido por 7 ítems que evalúan la naturaleza, gravedad e impacto del insomnio. Así evalúan: la gravedad de las dificultades en la conciliación, mantenimiento y despertar precoz, insatisfacción con el sueño, interferencia de las dificultades del sueño con el funcionamiento diurno, reconocimiento por terceras personas de los problemas del sueño, y distrés causado por las dificultades del sueño.
- El paciente dispone de una escala Likert de 5 grados de intensidad, frecuencia o satisfacción (0=no problemas/muy satisfecho/nada; 4=muy grave/muy insatisfecho/muchísimo)
- Marco de referencia temporal habitual el último mes.
- Se trata de un instrumento autoaplicado

Corrección e interpretación

- Proporciona una puntuación total, suma de las puntuaciones en los 7 ítems que oscila entre 0 y 28.
- Los puntos de corte son:
 - 0-7: no insomnio
 - 8-14: insomnio por debajo del umbral (subclínico)
 - 15-21: insomnio clínico (gravedad moderada)
 - 22-28: insomnio clínico (grave)

Escala de Somnolencia de Epworth (EES)

Descripción

- La EES ha sido diseñada para valorar de forma estandarizada la propensión de un sujeto a quedarse dormido en distintas situaciones de actividad durante la vigilia.
- Consta de un total de 8 ítems en una sola dimensión. Los ítems representan situaciones frecuentes de la vida diaria en las que es posible quedarse adormilado o dormido. Unas situaciones son más soporíferas que otras.
- Es una escala autoaplicada; el propio sujeto ha de valorar la posibilidad de adormilarse en las 8 situaciones específicas. Para ello dispone de una escala tipo Likert de intensidad de 4 grados que va desde 0 (nunca se adormilaría) hasta 3 (grandes posibilidades de adormilarse)

Corrección e interpretación

- Proporciona una puntuación total de somnolencia, suma de las puntuaciones en cada uno de los 8 ítems.
 - La puntuación total oscila entre 0 (ninguna somnolencia) y 24 (máxima somnolencia)
 - Puntos de corte:
 - 0-9: no excesiva somnolencia diurna
 - >10-11: probable caso de excesiva somnolencia
 - >14-15: excesiva somnolencia diurna

Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A)

Descripción

- Es una escala de estado cuyo objetivo es valorar la intensidad de la ansiedad.
- Consta de un total de 14 ítems que evalúan los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad.
- El marco de referencia temporal son los últimos 3 días en todos los ítems, excepto el último, en el que se evalúa la conducta del sujeto durante la entrevista.
- Es una escala heteroaplicada.

Corrección e Interpretación

- Proporciona una medida global de ansiedad, que se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada uno de los ítems.
- Los puntos de corte recomendados son:
 - 0-5: ausencia de ansiedad
 - 6-14: ansiedad leve
 - ≥ 15 : ansiedad moderada/ grave

6.5. Procedimiento general

Los pacientes fueron captados del servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” posterior a realizar Historia Clínica, referidos por sus médicos tratantes para una evaluación inicial de protocolo, con el objetivo de asegurar que cubrieran los criterios de inclusión. Se aplicó la escala de Hamilton de depresión para corroborar que puntuaran por arriba de 18 y el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh con puntuación mínima de 6. Además se aplicó el M.I.N.I Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, con la finalidad de obtener un diagnóstico preciso y descartar otras patologías del eje I que pudieran intervenir con el estudio. Se les explicó con detalle en qué consistía el procedimiento de EMTr, las características del estudio y fueron invitados a participar y al aceptar y firmar la carta de consentimiento informado se acordó con el paciente el momento para realizar la evaluación clínica basal.

En esta entrevista basal se aplicaron los siguientes instrumentos clinimétricos: escala de depresión de Hamilton (HAM-D), Escala de depresión de Montgomery Asberg (MADRS), inventario de depresión de Beck (IDB), Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), Índice de Gravedad del Insomnio (ISI), Escala de Somnolencia de Epworth (EES) y Hamilton de Ansiedad (HAM-A) Posterior a esta evaluación basal y solo si el resultado del EEG basal descartó riesgo convulsivo, se asignó a cada paciente de manera aleatoria para recibir EMTr izquierda o derecha, por medio de una secuencia de números aleatorios generada por computadora. Al inicio del estudio se detectaron fallas en el equipo del grupo que recibiría EMTr derecha, por lo que se eliminó este grupo de sujetos y pasaron directamente al grupo de lateralización izquierda. Se asignó otro grupo de sujetos los cuales estaban únicamente en tratamiento farmacológico con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina; el cuál fue designado fluoxetina. En la consulta externa cada médico tratante estuvo encargado de iniciar el tratamiento con fluoxetina 20mg al día elevando la dosis por indicación del médico tratante de cada paciente hasta 40mg al día según la respuesta y evolución del mismo.

Procedimiento de EMTr.

La 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 estableció el umbral motor en cada paciente con el método visual al inicio de cada sesión de estimulación. Se estimuló la corteza motora primaria (M1) con pulsos simples. Se observó el movimiento del abductor corto del pulgar contralateral a la región motora. Se estableció 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 3 cursos de tratamiento, cada curso consistente en 5 sesiones en 5 días consecutivos. La estimulación fué aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, cuya ubicación se ha definido en reportes previos a 5cm anterior a la posición óptima de activación del primer músculo dorsal interóseo izquierdo.

La estimulación sobre la corteza prefrontal izquierda se aplicó a una frecuencia de 5Hz, al 100% del umbral motor de cada paciente. La estimulación sobre la corteza prefrontal derecha estaba estipulado que se aplicará a una frecuencia de 1Hz, 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. Se completaron 15 sesiones de intervención (de lunes a viernes), en un periodo de tres semanas. Todos los pacientes fueron evaluados diariamente durante las tres semanas de estimulación, ya que se les entrevistó para detectar molestias o cambios en la sintomatología general. Se llevó un registro en la "Hoja de registro diario" la fecha y hora, parámetros de estimulación utilizados, así como cualquier observación relacionada con la sesión de EMTr, incluyendo efectos secundarios, molestias y observaciones del paciente.

Después de la 5°, 10° y 15° sesión de EMTr se aplicaron los siguientes instrumentos clinimétricos: escala de Hamilton de depresión (HAM-D), Escala de depresión de Montgomery Asberg (MADRS), el inventario de depresión de Beck (IDB), Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), Índice de Gravedad del Insomnio (ISI), la Escala de Somnolencia de Epworth (EES), y la escala de Hamilton de ansiedad (HAM-A) por un médico residente de Psiquiatría de 3er año. Así mismo se evaluó con las mismas escalas clinimétricas, en las mismas fechas al grupo de sujetos que se encontraban en tratamiento farmacológico con fluoxetina. Al concluir estas 3 semanas consecutivas, se aplicó las sesiones de mantenimiento, una vez por semana, hasta completar 5 sesiones y posterior a cada una de ellas se aplicó nuevamente los siguientes instrumentos clinimétricos: HAMD-D, MADRS, IDB, PSQI, ISI, EES, HAM-A. Así mismo se evaluó con las mismas escalas clinimétricas, en las mismas fechas al grupo de sujetos que se encontraban en tratamiento farmacológico con fluoxetina.

De ser posible, se evitó que los pacientes recibieran algún tipo de fármaco de tipo hipnótico, sedante o benzodiacepínico para poder valorar adecuadamente la calidad del sueño, sin embargo debido a que cada paciente estuvo a cargo de un médico tratante del INPRF ajeno al protocolo, y en caso de haber iniciado alguno de los mencionados anteriormente, se llevo un registro de los mismos.

6.6. Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS. Se realizó ANOVA. La descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas. Se compararon ambos grupos de tratamiento mediante la prueba de t de student para las variables continuas. El nivel de significancia estadística se fijó en una $p \leq 0.05$ para todas las variables.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto ofrece una forma de intervención terapéutica que corresponde a un nivel de riesgo mayor que el mínimo, debido a que se lleva a cabo una intervención de estimulación cerebral que, aunque se encuentra aprobada por las autoridades sanitarias en otros países (por ej: Food and Drug Administration de los EUA), en nuestro medio debe realizarse bajo protocolo de investigación avalado por la institución y aprobado por un comité de ética institucional. Es importante señalar que los parámetros utilizados para la aplicación de EMTr en este protocolo siguen las pautas de seguridad establecidas internacionalmente. (Lefaucheur et al., 2011; Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009; Rossini & Rossi, 2007)

El protocolo presentado forma parte del proyecto IC102028.0 registrado en la subdirección de investigaciones clínicas del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente", el cual fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Junio del 2010. El proyecto se presentó como un addendum al Comité de Ética Institucional.

Se tomaron medidas de seguridad tales como descartar desde el inicio la presencia de antecedentes de riesgo convulsivo (riesgo posible en cualquier forma de estimulación eléctrica del sistema nervioso central), así como se descartaron anormalidades en la excitabilidad del sistema nervioso central (disrritmias, actividad paroxística, grafoelementos sugerentes de actividad epiléptica, etc.), así como otras alteraciones funcionales del sistema nervioso central.

Los pacientes fueron evaluados diariamente por un médico experto en la administración de la técnica de estimulación, y ésta se realizó en un área clínica en donde pueden manejarse crisis convulsivas en caso de que así ocurriese.

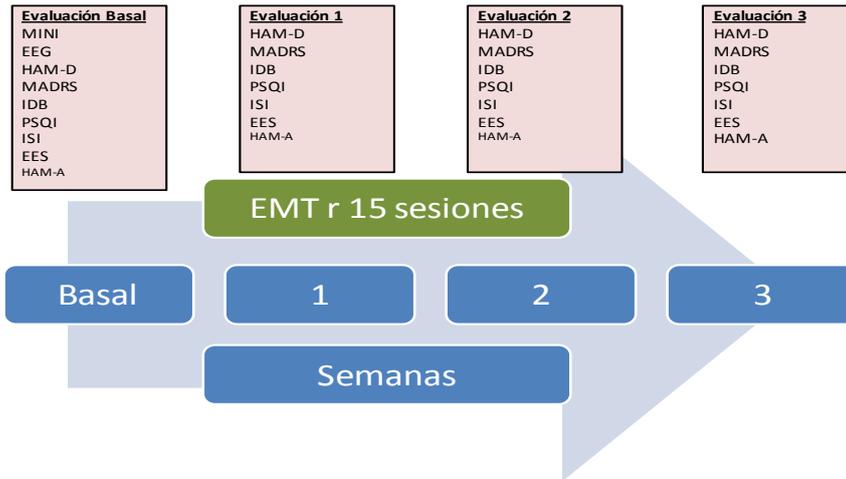
A cada uno de los pacientes se le ofreció participar voluntariamente con una previa explicación verbal de los procedimientos, objetivos, duración y las posibles ventajas del estudio. Obteniendo posteriormente el consentimiento informado por escrito de cada uno. La descripción del estudio incluyó la información sobre la confidencialidad del mismo, con la posibilidad de abandonarlo en cualquier momento, si así se deseaba y el hecho de que la atención médica no cambiaría de aceptar o no participar en la investigación.

8. ORGANIZACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES) Y FLUJOGRAMA

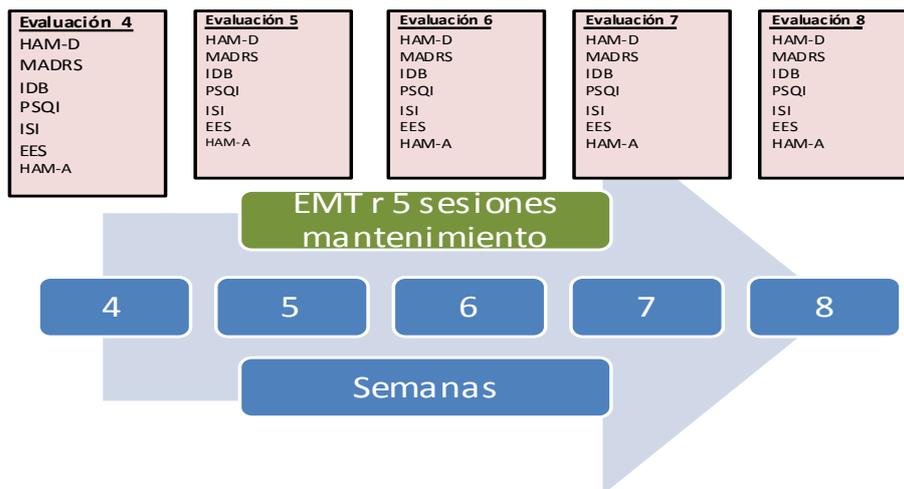
FECHA	ACTIVIDAD
Octubre 2012	Entrega de anteproyecto
Marzo 2013	Entrega de protocolo definitivo
A partir de que el protocolo final sea aceptado	Aprobación del Comité de Ética
Junio 2013	Primer avance de tesis

Septiembre 2013	Segundo avance de tesis
Diciembre 2013	Tercer avance de tesis
Marzo 2014	Cuarto avance de tesis
Junio 2014	Entrega de tesis terminada
Julio 2014	Entrega de tesis impresa

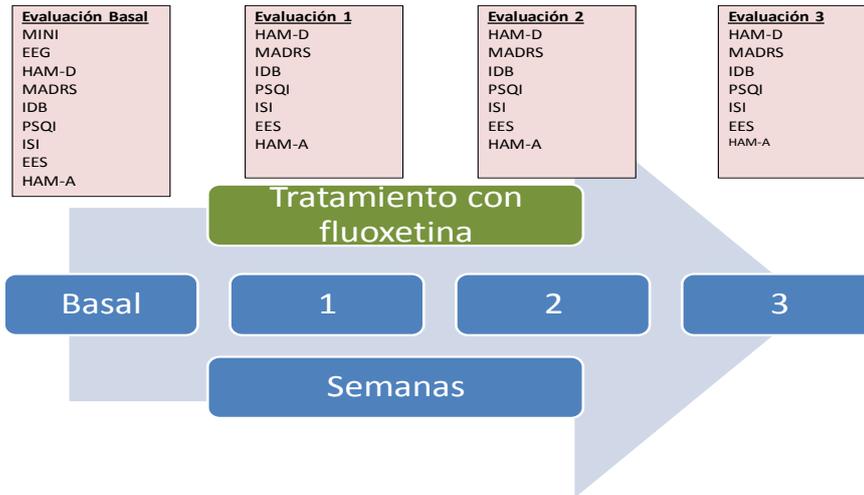
Recolección de datos grupo EMTr



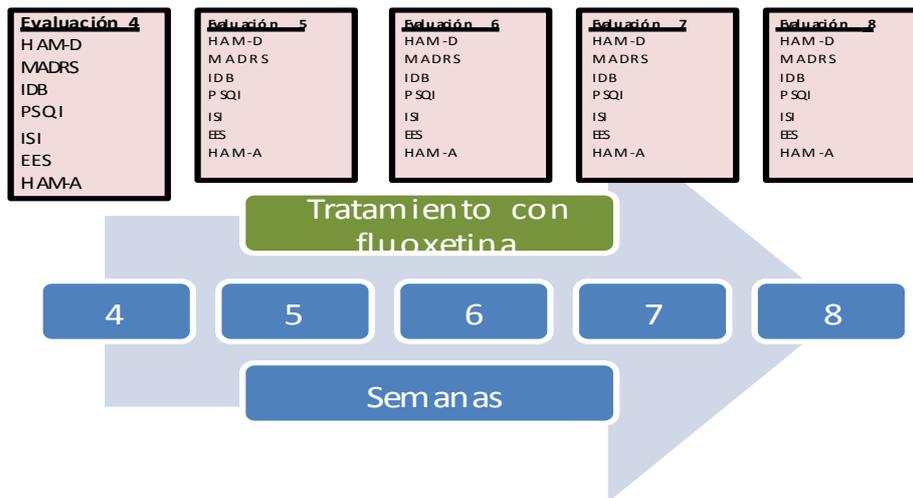
Recolección de datos grupo EMTr



Recolección de datos grupo Fluoxetina



Recolección de datos grupo Fluoxetina



MINI : Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, EEG: Electroencefalograma, HAM-D: Escala de Hamilton para depresión, MADRS: Escala de depresión de Montgomery Asberg, IDB: Inventario de depresión de Beck, PSQI: Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh , ISI: Índice de Gravedad del Insomnio , EES: Escala de Somnolencia de Epworth , HAM-A: Hamilton de Ansiedad, EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva.

9. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 85 sujetos de los cuales 43 cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. De estos, 24 aceptaron tratamiento con EMTr y 19 con fluoxetina. (ESQUEMA 1)

De los 24 sujetos en estudio con EMTr, 20 son mujeres y 4 hombres. De estos, 8 pacientes únicamente acudieron a evaluación basal, 3 de ellos informaron dificultades para trasladarse al hospital diariamente por 3 semanas, 2 de ellas presentaron problemas de salud no psiquiátricos, y 3 más no especificaron los motivos por los cuales decidieron abandonar el estudio. De los 16 sujetos restantes 3 abandonaron el mismo en la primera semana de tratamiento posterior a la 1°, 4° y 5° sesión mencionando dificultades para trasladarse a la institución, 2 sujetos abandonaron el estudio en la segunda semana de tratamiento, posterior a la 7° y 8° sesión argumentando que no cumplía las expectativas de respuesta a tratamiento y 1 sujeto abandonó en la 2° sesión de mantenimiento que corresponde a la 5° semana de tratamiento por problemas de salud no psiquiátricos (esguince cervical). Por lo que 10 sujetos concluyeron el tratamiento así como las evaluaciones correspondientes.

El promedio de edad de este grupo fue 44.3 años con una mínima de 33 y máximo 56 años. Según el diagnóstico de eje I según el DSM IV-TR, reportado en la Historia Clínica de cada paciente, todos presentaban un episodio depresivo mayor moderado, 5 de ellos presentaban comorbilidad con trastorno de ansiedad generalizada y 2 de ellos con distimia. En cuanto a comorbilidades con eje III, 1 presentaba sobrepeso, 3 de ellos obesidad I, 1 hipotiroidismo, 1 migraña, 1 rinitis alérgica y 1 glaucoma de ángulo cerrado y el resto sin diagnóstico. (TABLA 1)

De los 19 sujetos en estudio con fluoxetina 18 fueron mujeres y 1 hombre. De estos, 3 pacientes acudieron únicamente a evaluación basal y abandonaron el estudio sin especificar motivos. De los 15 sujetos restantes, uno dejó de asistir en la 5° semana de tratamiento por motivos de salud no psiquiátricos (varicela), otro abandonó el mismo en la 7° semana de seguimiento debido a que falleció su madre y 2 sujetos más abandonaron el estudio sin especificar motivos. Por lo que 11 sujetos completaron el seguimiento a 8 semanas.

El promedio de edad de este grupo fue 37.6 años, con una mínima de 23 y máxima de 56 años. Según el diagnóstico de eje I reportado en la Historia Clínica, todos los sujetos presentaban un episodio depresivo mayor moderado cumpliendo los criterios diagnósticos del DSM IV-TR, 2 de ellos presentaban comorbilidad de eje I con trastorno de ansiedad generalizada, 1 con distimia y 1 con trastorno de angustia sin agorafobia. En cuanto a comorbilidad diagnóstica con eje III, 2 presentaban sobrepeso, 1 con obesidad II, 1 con hipotiroidismo y 1 con síndrome de ovario poliquístico, resto sin diagnóstico. (TABLA 1)

De los 11 sujetos con fluoxetina que concluyeron el estudio, a 4 les agregaron al tratamiento farmacológico clonazepam de .3 a .5mg por razón necesaria a lo largo del estudio. De los 10 sujetos que concluyeron el tratamiento con EMT, a 3 les agregaron clonazepam de .3 a .5mg por razón necesaria a lo largo del estudio.

ESQUEMA 1

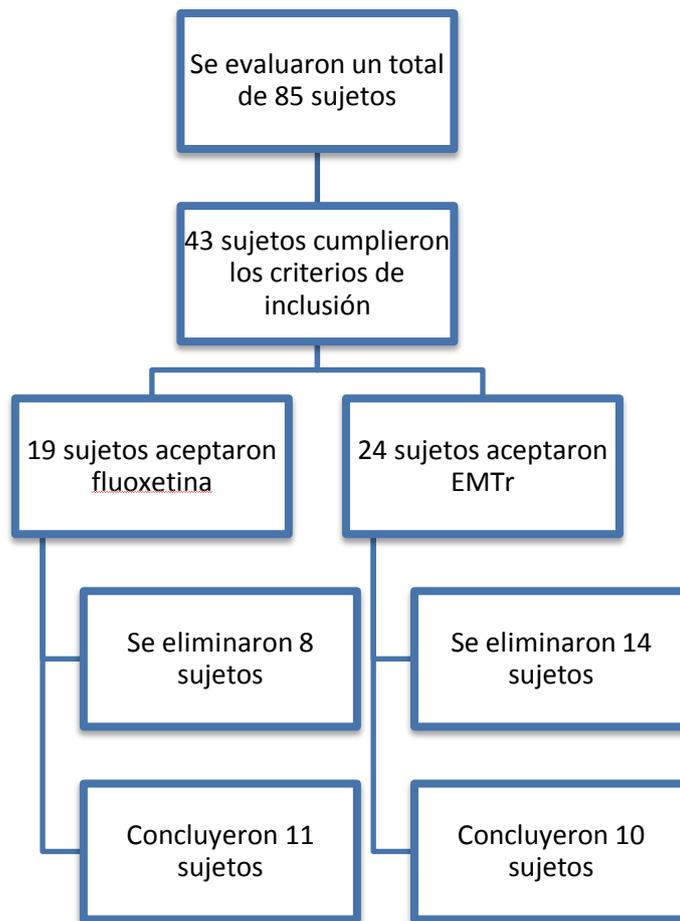


TABLA 1

	<u>EMT</u>	<u>FLUOXETINA</u>
EDADES		
20-29	0 (0%)	2 (18.1%)
30-39	3 (30%)	4 (36.3%)
40-49	4 (40%)	4 (36.3%)
50-59	3 (30%)	1 (9.0%)
Media de edades	44.3	37.63
SEXO		
Femenino	9 (90%)	11 (100%)
Masculino	1 (10%)	0 (0%)
ESTADO CIVIL		
Soltero	3 (30%)	2 (18.1%)
Casado	6 (60%)	4 (36.3%)
Viudo	1 (10%)	0 (0%)
Divorciado	0 (0%)	2 (18.1%)
Unión libre	0 (0%)	3 (27.2%)
ESCOLARIDAD		
Primaria	0 (0%)	3 (27.2%)
Secundaria	3 (30%)	1 (9.0%)
Preparatoria	2 (20%)	1 (9.0%)
Carrera técnica	1 (10%)	1 (9.0%)
Licenciatura	2 (20%)	5 (45.4%)
Posgrado	2 (20%)	0 (0%)

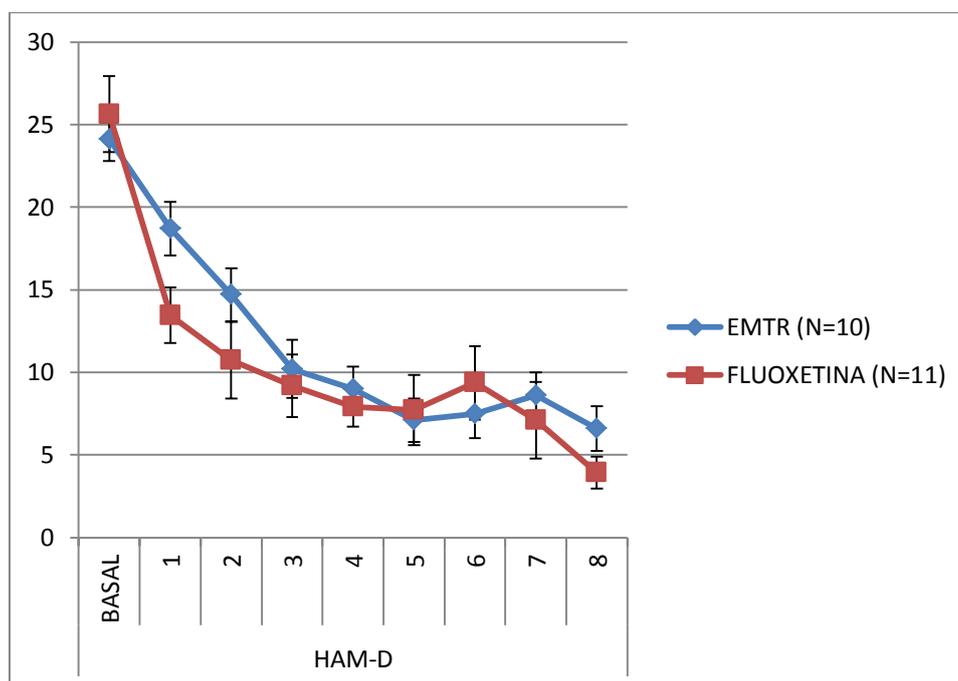
Como resultado de las pruebas paramétricas, en contraste el tratamiento con EMTr presentó mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.05$) vs el grupo que se administró tratamiento farmacológico con Fluoxetina, los resultados son los siguientes:

En el HAM-D el análisis comparativo de EMTr sobre el tratamiento farmacológico con Fluoxetina fue significativo únicamente en la semana 1, sin embargo al comparar ambos grupos se observó mejoría de la sintomatología depresiva en ambos grupos con una media basal del HAM-D para EMTr de 24.1 y para fluoxetina de 25.6 y una media a la semana 8 de tratamiento con EMTr de 6.6 y de 3.9 con fluoxetina. (TABLA 2, GRAFICA 2) (Anexo TABLA 9)

TABLA 2

	HAM-D								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
EMTR (N=10)	24.1	18.7	14.7	10.2	9	7.1	7.5	8.6	6.6
SE	1.29486164	1.63333333	1.59199386	1.76257388	1.34164079	1.3287421	1.48511129	1.41578404	1.35154233
	HAM-D								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
FLUOXETINA (N=11)	25.63636364	13.4545455	10.7272727	9.18181818	7.90909091	7.72727273	9.36363636	7.09090909	3.90909091
SE	2.30916249	1.6914955	2.30844658	1.88205971	1.20192683	2.12812726	2.21676557	2.31773614	0.96723171

GRAFICA 2

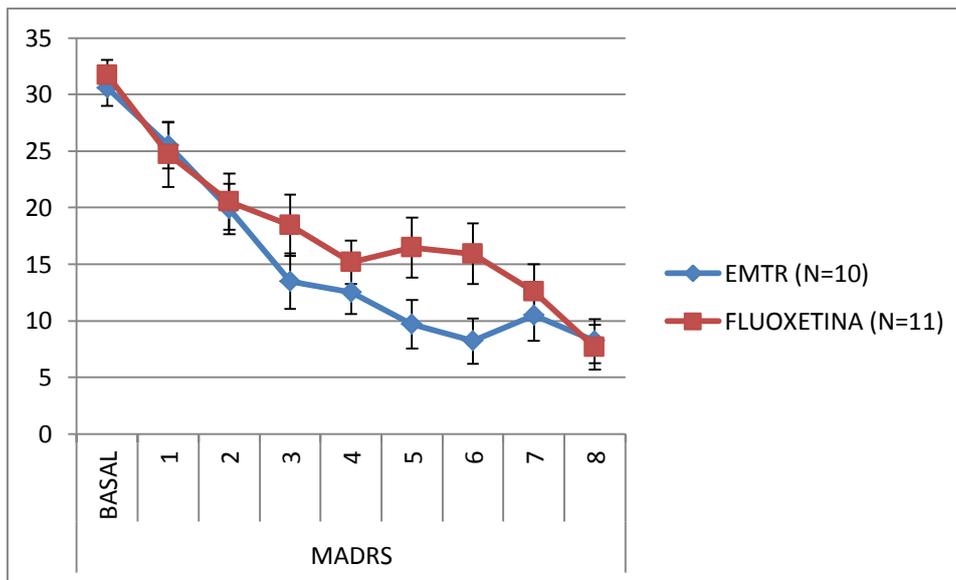


En el análisis comparativo del MADRS de EMTr sobre fluoxetina, se identificó una mejoría significativa en la semana 6. Al comparar ambos grupos se observó mejoría de la sintomatología depresiva en ambos grupos, con una media basal del HAM-D para EMTr de 30.6 y para fluoxetina de 31.7 y una media a la semana 8 de tratamiento con EMTr de 8.2 y de 7.6 con fluoxetina. (TABLA 3, GRAFICA 3) (Anexo TABLA 10)

TABLA 3

	MADRS								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
EMTR (N=10)	30.6	25.5	19.9	13.5	12.5	9.7	8.2	10.5	8.2
SE	1.5860503	2.02895704	2.22336082	2.45967478	1.92786583	2.1294235	2.02100085	2.26691175	1.95959179
	MADRS								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
FLUOXETINA (N=11)	31.72727273	24.7272727	20.5454545	18.4545455	15.1818182	16.4545455	15.9090909	12.5454545	7.63636364
SE	1.314886162	2.88598781	2.46931583	2.69465341	1.92504159	2.65386043	2.67804048	2.45083895	1.97379527

GRAFICA 3

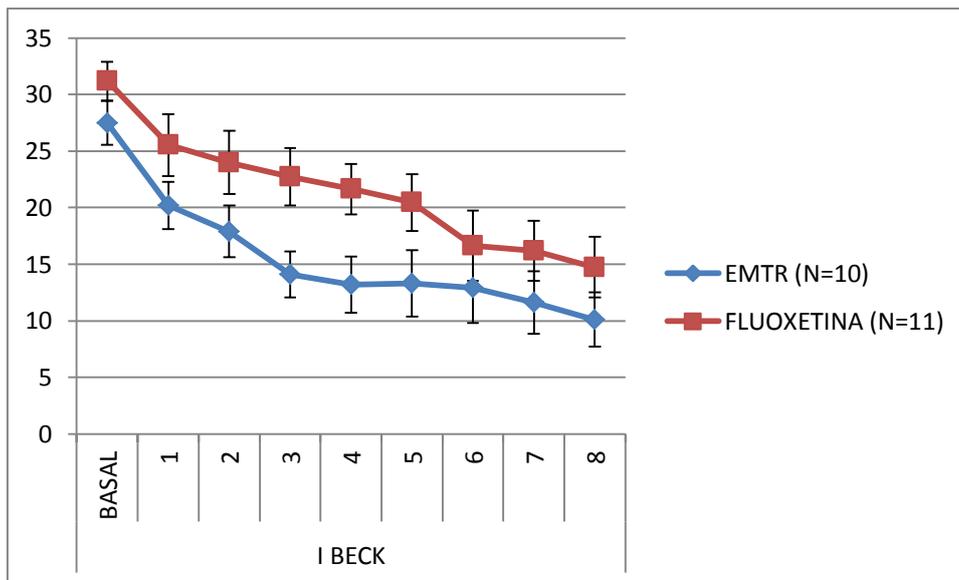


Al realizar el análisis comparativo del I BECK se identificó una mejoría estadísticamente significativa mayor en el grupo de EMTr en la semana 3 y 4. Se compararon los resultados de la percepción de los síntomas depresivos y se observó una media basal del I BECK para EMTr de 27.5 y para fluoxetina de 31.18 y una media a la semana 8 de tratamiento con EMTr de 10.1 y de 14.7 con fluoxetina. (TABLA 4, GRAFICA 4) (Anexo TABLA 11)

TABLA 4

	I BECK								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
EMTR (N=10)	27.5	20.2	17.9	14.1	13.2	13.3	12.9	11.6	10.1
SE	1.939358428	2.09655803	2.27766937	2.05723655	2.46215804	2.93655127	3.07119231	2.77368588	2.40115713
	I BECK								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
FLUOXETINA (N=11)	31.18181818	25.5454545	24	22.7272727	21.6363636	20.4545455	16.6363636	16.1818182	14.7272727
SE	1.725836724	2.73151186	2.8025962	2.54090503	2.22903455	2.5058609	3.11089793	2.67247989	2.68019982

GRAFICA 4

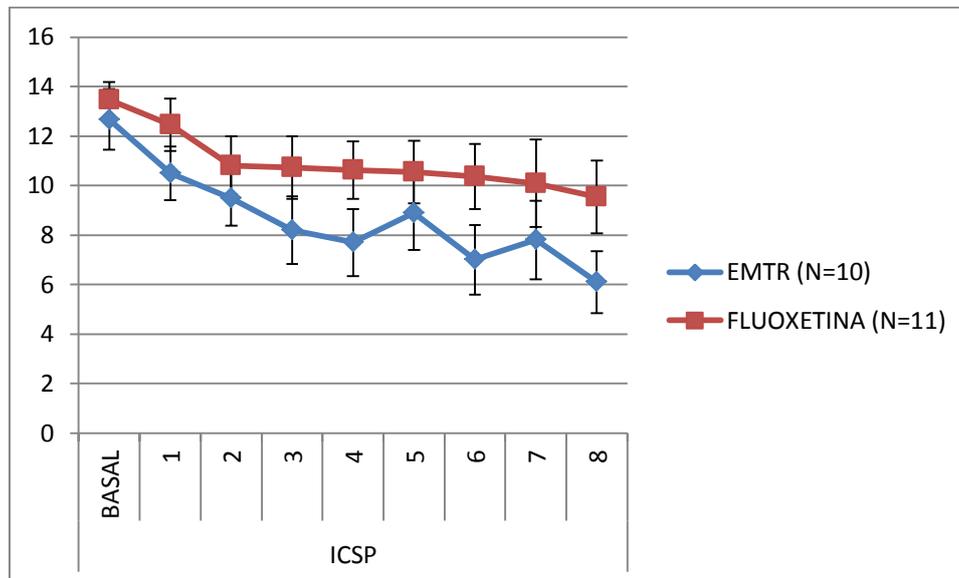


Realizamos el análisis comparativo del ICSP el cual no presento ningún resultado significativo. Se compararon los resultados de la calidad del sueño y se observó una media basal del ICSP para EMTr de 12.6 y para fluoxetina de 13.45 y una media a la semana 8 de tratamiento con EMTr de 6.1 y de 9.54 con fluoxetina. (TABLA 5, GRAFICA 5) (Anexo TABLA 12)

TABLA 5

	ICSP								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
EMTR (N=10)	12.66666667	10.5	9.5	8.2	7.7	8.9	7	7.8	6.1
SE	1.224744871	1.08781126	1.11803399	1.37275069	1.35851226	1.49406232	1.40633487	1.57621206	1.26007054
	ICSP								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
FLUOXETINA (N=11)	13.45454545	12.4545455	10.8181818	10.7272727	10.6363636	10.5454545	10.3636364	10.0909091	9.54545455
SE	0.743011518	1.06484003	1.18181818	1.27272727	1.16207281	1.26752182	1.32303183	1.7656034	1.47933423

GRAFICA 5

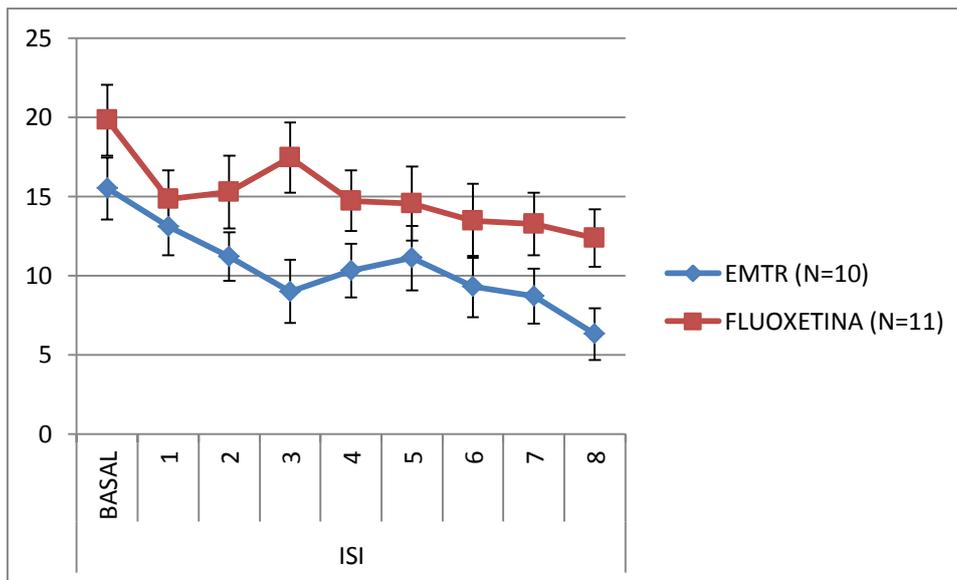


Al realizar el análisis comparativo del ISI, mostró resultados con mejoría significativa de EMTr sobre fluoxetina en la semana 3 y 8. Se compararon los resultados de la severidad de insomnio y se observó una media basal del ISI para EMTr de 15.5 y para fluoxetina de 19.81 y una media a la semana 8 de tratamiento con EMTr de 6.3 y de 12.3 con fluoxetina. (TABLA 6, GRAFICA 6) (Anexo TABLA 13)

TABLA 6

	ISI								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
EMTR (N=10)	15.5	13.1	11.2	9	10.3	11.1	9.3	8.7	6.3
SE	1.945079261	1.81015653	1.51877143	1.9832633	1.7	2.02457129	1.93821223	1.74515202	1.61967075
	ISI								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
FLUOXETINA (N=11)	19.81818182	14.8181818	15.2727273	17.4545455	14.7272727	14.5454545	13.4545455	13.2727273	12.3636364
SE	2.235328659	1.81317492	2.28867135	2.21713835	1.90735852	2.33301848	2.32521216	1.97295767	1.81043805

GRAFICA 6

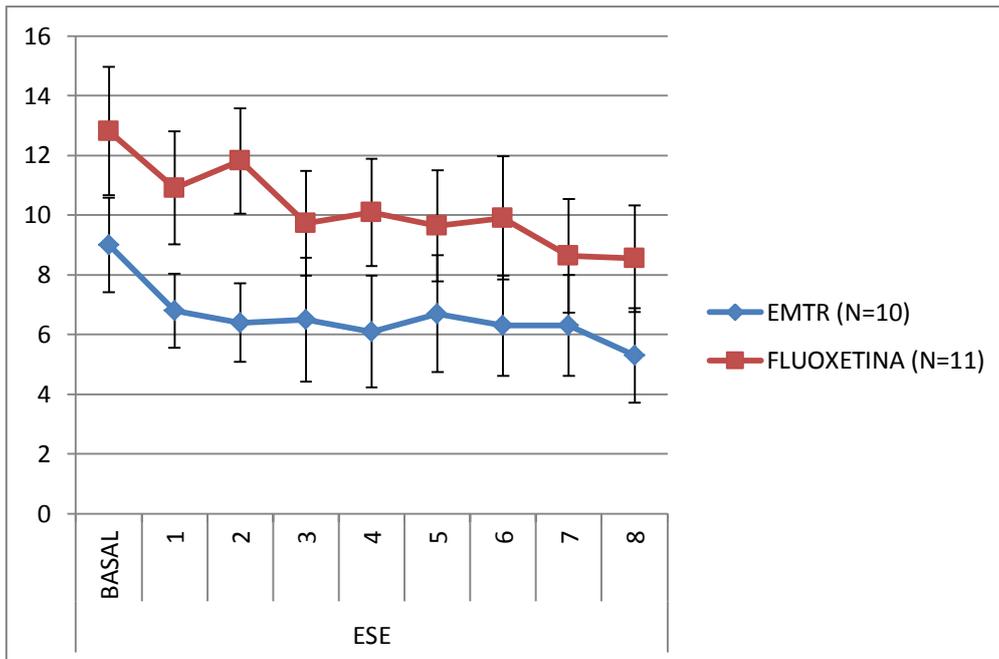


Se realizó el análisis comparativo de la ESE, el cual mostro mejoría significativa en la semana 2 de tratamiento de EMTr sobre fluoxetina. Se compararon los resultados de la somnolencia diurna y se observó una media basal de la ESE para EMTr de 9 y para fluoxetina de 12.8 y una media a la semana 8 de tratamiento con EMTr de 5.3 y de 8.5 con fluoxetina. (TABLA 7, GRAFICA 7) (Anexo TABLA 14)

TABLA 7

	ESE								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
EMTR (N=10)	9	6.8	6.4	6.5	6.1	6.7	6.3	6.3	5.3
SE	1.584648577	1.24543611	1.318248	2.06693547	1.87053171	1.95533458	1.67365203	1.69345144	1.59199386
	ESE								
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8
FLUOXETINA (N=11)	12.81818182	10.9090909	11.8181818	9.72727273	10.0909091	9.63636364	9.90909091	8.63636364	8.54545455
SE	2.143990255	1.89475134	1.76747474	1.75856816	1.80632498	1.86485548	2.07344485	1.91298305	1.78561747

GRAFICA 7

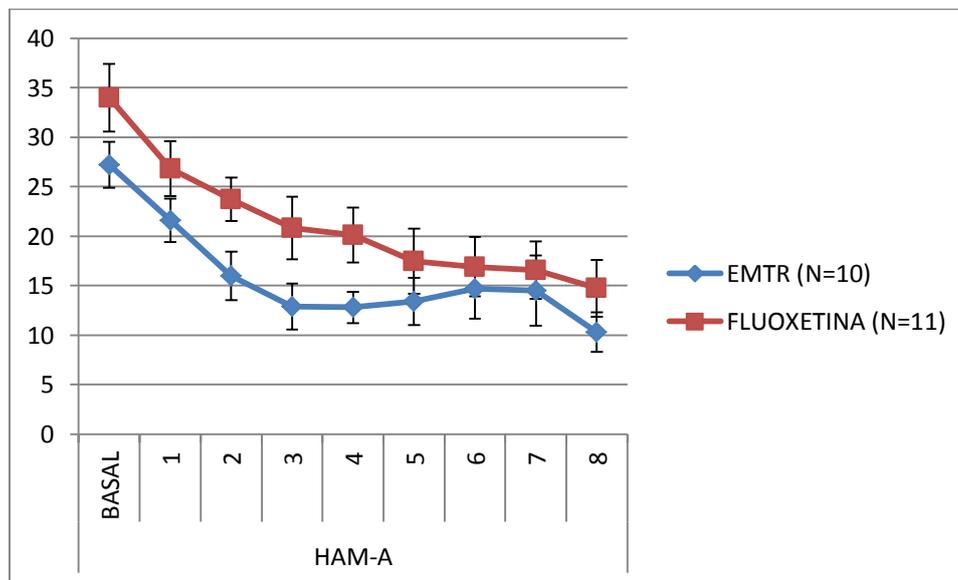


Para finalizar se analizó comparativamente el HAM-A, el cual mostro una mejoría estadísticamente significativa en la semana 2 y 4 de tratamiento de EMTr y una tendencia mayor en la semana 3 de tratamiento sobre fluoxetina. Se compararon los resultados de la sintomatología ansiosa y se observó una media basal para el HAM-A para EMTr de 27.2 y para fluoxetina de 34 y una media a la semana 8 de tratamiento con EMTr de 10.3 y de 14.7 con fluoxetina. (TABLA 8, GRAFICA 8) (Anexo TABLA 15)

TABLA 8

	HAM-A									
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8	
EMTR (N=10)	27.2	21.6	16	12.9	12.8	13.4	14.7	14.5	10.3	
SE	2.303620339	2.212088	2.4404007	2.33071281	1.56914697	2.35796522	3.04065052	3.52215212	1.98913717	
	HAM-A									
	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8	
FLUOXETINA (N=11)	34	26.8181818	23.7272727	20.8181818	20.0909091	17.4545455	16.9090909	16.5454545	14.7272727	
SE	3.435112807	2.76279892	2.17878577	3.17323518	2.78455005	3.27626072	3.01648364	2.91505071	2.84474287	

GRAFICA 8



Para ampliar los resultados también se realizó el análisis con pruebas no paramétricas donde el HAM-D presentó en la primera semana una $P < 0.05$. En la escala de MADRS la semana 6 fue significativa en el tratamiento con EMTr sobre fluoxetina. El I BECK presentó fue estadísticamente significativo con EMTr en la semana 3, 4 y 5 de tratamiento. En la comparación del ICSP de la EMTr sobre fluoxetina, no fue estadísticamente significativo. El ISI mostro mejoría significativa en la semana 3 y 8 de tratamiento. La ESE presentó significancia en la semana 2. Y por último el HAM-A mostro una $p > 0.05$ en la semana 2 y 4 de tratamiento.

10. DISCUSION y CONCLUSIONES

La EMTr fue originalmente usada por Barker 1985 para evaluar los potenciales evocados en la corteza motora. La EMTr causa despolarización/hiperpolarización neuronal. Diferentes frecuencias de estimulaciones tienen diferentes efectos sobre el metabolismo cortical y el flujo de sangre cerebral. Existen estudios de EMTr para el tratamiento del insomnio crónico. En primer lugar, los mecanismos neurofisiológicos de EMTr de baja frecuencia causan una hiperpolarización directamente de las células neurales de la CPFDL e inhibe el estado de sobreexcitación de la corteza cerebral. En segundo lugar, los mecanismos neuroquímicos de la EMTr de baja frecuencia estimula la CPFDL y por lo tanto aumenta la secreción de melatonina en la glándula pineal y las concentraciones de serotonina y noradrenalina cerebrales. Estas sustancias juegan un papel importante en el mantenimiento de ciclo de sueño -vigilia normal del cuerpo y las funciones fisiológicas. En tercer lugar los mecanismos de regeneración neural ayudan a mejorar el insomnio crónico. Actualmente se cree que los pacientes que tienen insomnio primario presentan un estado de hiperexcitación que conduce a la activación excesiva inadecuada de los ejes Hipotalamo-Hipófisis-Adrenal. Se piensa que la reducción del nivel de excitación excesiva en pacientes con insomnio puede mejorar efectivamente la calidad del sueño y funcionalidad en el día de los pacientes esto por medio de la EMTr derecha y los pacientes que presentan depresión mayor tienen disminución tanto en el metabolismo como en el grado de excitabilidad eléctrica en la corteza prefrontal, y parece razonable postular que el aumento de excitabilidad cortical mediante EMTr izquierda puede ocasionar una mejoría de la sintomatología. Sin embargo aunque el objetivo principal del estudio era comparar el efecto antidepressivo y en la calidad de sueño de pacientes deprimidos que reciben tratamiento con EMTr vs fluoxetina, como objetivos secundarios se quería comparar el mismo efecto con EMTr lateralizada izquierda vs derecha sin embargo al iniciar el proyecto de investigación se requirió eliminar el grupo de EMTr derecha por fallas en el equipo por lo que este objetivo secundario no se cumplió.

En particular, alrededor de 90% de los pacientes con depresión mayor sufre alguna alteración en el dormir. Las alteraciones del sueño durante la depresión pueden no limitarse tan solo a la falta de sueño, sino que es importante valorar la calidad de sueño subjetiva, latencia de sueño, duración del dormir, eficiencia de sueño, alteraciones del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna así como severidad e insomnio y somnolencia excesiva por lo cual los sujetos fueron valorados con diferentes estudios clinimétricos entre ellos el ICSP, ISI y ESE. Es importante señalar que aunque se reportó una mejoría en la calidad del sueño con una media basal del grupo de EMTR de 12.6 y de 13.4 en el grupo de fluoxetina, se reportó al final del tratamiento un puntaje mayor a 6 en ambos grupos lo que indica que continuaban con

mala calidad del sueño. Aunque es importante señalar que la media basal del grupo de EMTr fue de 6.1 con una DE 1.2 y para el grupo de fluoxetina la media basal fue de 9.5 con una DE 1.4.

En relación al ISI el análisis comparativo demostró que la EMTr fue estadísticamente superior al final del tratamiento comparado con fluoxetina con una media basal de 15.5 y 19.8 respectivamente y una media en la semana 8 de 6.3 (ES 1.6) y 12.3 (ES 1.8) respectivamente, lo cual puede determinar que el uso de EMTr agregado al tratamiento de pacientes con TDM que aunque presentan mejoría en la sintomatología depresiva continúan con insomnio inicial, intermedio o terminal, podría ser una alternativa de tratamiento coadyuvante y así reemplazar el uso de sedantes e hipnóticos, reduciendo así la incidencia de abuso o incluso dependencia de los mismos. Este tratamiento también puede ser de utilidad en pacientes con comorbilidades médicas, donde está contraindicado el tratamiento con ciertos psicofármacos.

Al finalizar las evaluaciones del ESE, la EMTr no fue estadísticamente superior a fluoxetina. El MADRS reportó una disminución de la sintomatología depresiva más rápida y constante en el grupo de EMTr durante el tratamiento, sin embargo al finalizar el mismo no fue significativamente superior a fluoxetina. El HAM-D y el I BECK al final del tratamiento tampoco reportaron que la EMTr sea estadísticamente superior a fluoxetina, aunque ambos grupos mostraron respuesta al tratamiento con una reducción > 50% en la HAM-D.

Aunque dentro de los objetivos del estudio no se consideró inicialmente la evaluación de la sintomatología ansiosa, sin embargo debido a comorbilidad con trastornos de ansiedad en 8 (38%) de los 21 pacientes que concluyeron el estudio se decidió agregar a las evaluaciones HAM-A y se evidenció una mejoría más rápida de la sintomatología ansiosa ya que en la semana 2, 3 y 4 fue superior la EMTr a fluoxetina aunque al concluir el estudio éste no fue superior al tratamiento farmacológico.

Las variables fisiológicas que se alteran de modo circadiano en la depresión son muchas; se incluyen entre ellas el perfil diario de varias hormonas (corticotropina, cortisol, prolactina, hormona de crecimiento, tirotropina y melatonina), la temperatura corporal y la estructura del sueño. Como se dijo anteriormente, en los pacientes con trastorno depresivo mayor es muy común la disregulación del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal y un bajo nivel plasmático de melatonina es el hallazgo más consistente en la depresión por lo que en estudios posteriores sería interesante comparar el efecto de estos tratamientos con diferentes estudios de laboratorio y gabinete como la polisomnografía.

Como se puede evidenciar en la literatura, los tratamientos antidepresivos, además de mejorar los síntomas depresivos, pueden mejorar los trastornos del sueño asociados, pero también puede tener efectos sedantes inherentes o propiedades activadoras. En un estudio realizado por Rosenquist et. al en el 2013 examinaron los cambios de sueño en un ensayo multicéntrico, controlado por simulación de la EMTr en sujetos con diagnóstico de TDM resistentes a tratamiento. Se incluyeron pacientes ambulatorios sin medicación (N = 301), los cuales fueron aleatorizados para recibir EMT activo (N = 155) vs EMT simulado (N = 146) durante 6 semanas. La severidad de la depresión fue calificada con la MADRS, HAM-D y el I BECK. Las evaluaciones se realizaron de forma basal, a las 2, 4 y 6 semanas de tratamiento. El sueño se evaluó mediante los ítems de sueño incluidos en la HAM-D y del I BECK. La comparación entre los

grupos de tratamiento se llevó a cabo por medio del modelo ANCOVA. No se identificaron diferencias significativas en toda la longitud del estudio entre los grupos de tratamiento activo y la simulación. Ellos concluyeron que la EMT no ejerce ningún efecto intrínseco sobre el sueño en pacientes con trastorno depresivo mayor. Aunque dicho estudio se vio limitado por el uso de medidas subjetivas de sueño y habría sido importante el uso de escalas clinimétricas específicas para medir la calidad de sueño en estos pacientes y la respuesta posterior al tratamiento con EMT.

Además al igual que nosotros, ellos sugieren el uso de polisomnografía para documentar los cambios relacionados con la arquitectura del sueño en pacientes con depresión que reciban tratamiento con EMT, y esto puede ser un área importante para la investigación futura.

Graft et al en el 2001 reportaron sólo unos pequeños cambios en la arquitectura del sueño con la estimulación de la CPFDL izquierda, sin embargo otros puntos de estimulación pueden llegar a tener efectos más directos en el sueño. Por ejemplo Huber et al. en el 2007 realizaron un estudio en voluntarios sanos donde aplicaron antes de dormir EMT a 5 Hz sobre la corteza motora primaria y documentaron que aumentaron las ondas lentas del sueño y la administración de EMT sobre el vertex durante la etapa 2 del sueño produjo cambios electroencefalograficos que se asemejan estrechamente a ondas lentas de la etapa 4 del sueño.

Se requiere realizar más estudios similares pero con una muestra mayor de sujetos, además se planea realizar posteriormente un análisis con ANOVA de medidas repetidas de 2 factores de los datos obtenidos anteriormente.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Baker, H. L., Berquist, T. H., Kispert, D. B., Reese, D. F., Houser, O. W., Earnest, F., Forbes, G. S., et al. (1985). Magnetic resonance imaging in a routine clinical setting. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, 60(2), 75–90.
- Bersani, F. S., Minichino, A., Enticott, P. G., Mazzarini, L., Khan, N., Antonacci, G., Raccah, R. N., et al. (2013). Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(1), 30–9.
- Bobadilla, H., & Fierro, M. (2002). Estimulación magnética transcraneana (EMT). *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 31(4), 313-327.
- Buchanan, R. W. (2007). Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 1013–22.
- Burt, T., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(01), 73–103.
- Caballero Martinez, L. (2010, November 2). Ritmos biológicos, sueño y depresión: agomelatina en el tratamiento de la depresión. *Archivos de Psiquiatría*.
- DSM IV TR Breviario. (n.d.). Retrieved March 5, 2013
- Efecto clínico y electrofisiológico de la estimulación magnética transcraneal repetitiva derecha e izquierda en pacientes con transtorno depresivo mayor. (n.d.). *Salud mental*, 34(4), 291–299.
- Estimulación magnética transcraneal para síntomas negativos en la esquizofrenia: una revisión. (n.d.). *Salud mental*, 33(2), 169–178. s
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., & Daskalakis, Z. J. (2002). The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 105(5), 324–40.
- George, M S, Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M., et al. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853–6.
- George, MS, et al. Transcranial magnetic stimulation: A new method for investigating the neuroanatomy of depression. En: Ebert D, Ebmeier KP (eds.). *New Models Depression*, Basilea, 94-122, 1998.
- George, Mark S., Ketter, T. A., & Post, R. M. (1994). Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2(2), 59–72.
- Höflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S., & Möller, H.-J. (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a

report of two cases. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 8(5), 361–365.

Jiménez-Genchi, González-Olvera, Graff Guerrero. Las aplicaciones de la estimulación magnética transcraneal en psiquiatría. *Salud Mental*, Vol. 25, No. 4, agosto 2002

Kennaway, D. J. (2002). Programming of the fetal suprachiasmatic nucleus and subsequent adult rhythmicity. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 13(9), 398–402.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., Cretin, B., et al. (2011). [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 41(5-6), 221–95.

Linkowski, P. (2003). Neuroendocrine profiles in mood disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 6(2), 191–7.

Luis Guillermo Ruiz Flores, Ricardo Fernanco Colín Piana, Irma Sauyen Corlay Noriega, María del Carmen Lara Muñoz, Héctor J. Dueñas Tentori. (n.d.). Trastorno depresivo mayor en México: la relación entre la intensidad de la depresión, los síntomas físicos dolorosos y la calidad de vida. *Salud mental*, ISSN 0185-3325, Vol. 30, N.º. 2, 2007, pags. 25-32.

Mayberg HS, Depression: A Neuropsychiatric Perspective. En: Pankseep J, editor. *Textbook of Biological Psychiatry*. Hoboken (NJ): Wiley-Liss; 2004. P. 197-229

Medina-Mora Icaza, M. E., Borges, G., & Lara Muñoz, M. del C. (2003). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud mental*. Láser.

Medina-Mora Icaza, M. E., Lozano, R., Belló, M., & Puentes-Rosas, E. (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud pública de México*. Instituto Nacional de Salud Pública (México).

Medina O. et al. Alteraciones del sueño en los trastornos psiquiátricos. *Revista colombiana de Psiquiatría*. 2007. Vol XXXVI, No 004, pp701-707

Nenciarens Portocarrero, A., & Jiménez-Genchi, A. (2005). Estudio de validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud mental*. Láser.

Neuromodulación y la estimulación magnética transcraneal: un nuevo paradigma en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. (2013, February 22). *Revista de Neuro-Psiquiatría*.

Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348(9022), 233–7.

Pascual-Leone, A., & Tormos-Muñoz, J. M. (2008). [Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks]. *Revista de neurología*, 46 Suppl 1, S3–10.

- Richieri, R., Adida, M., Dumas, R., Fakra, E., Azorin, J.-M., Pringuey, D., & Lancon, C. (2010). [Affective disorders and repetitive transcranial magnetic stimulation: Therapeutic innovations]. *L'Encéphale*, *36 Suppl 6*, S197–201.
- Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL, Demitrack MA, McCall WV. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmaco-resistant major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2013 Jan 30;205(1-2):67-73.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–39.
- Rossini, P. M., & Rossi, S. (2007). Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*, *68*(7), 484–8.
- Ruiz L., Colín R., Yen I. et al. Trastorno Depresivo Mayor en México: La relación entre la intensidad de la depresión, los síntomas físicos dolorosos y la calidad de vida. *Salud Mental*, Vol 30, No2, marzo-abril 2007
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *21*(15), RC157.
- Van Cauter, E., Latta, F., Nedeltcheva, A., Spiegel, K., Leproult, R., Vandenbril, C., Weiss, R., et al. (2004). Reciprocal interactions between the GH axis and sleep. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, *14 Suppl A*, S10–7.
- Van Reeth O, Maccari S. Biology of circadian rhythms: posible links to the pathophysiology of human depression. *Medicographia* 2007;29:17-21

12. ANEXOS

- 12.1. Tablas
- 12.2. Consentimiento Informado
- 12.3. Clinimetria

TABLA 9

Prueba de muestras independientes

	Prueba T para la igualdad de medias		
	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
H0 Se han asumido varianzas iguales	.579	-1.53636	2.72208
No se han asumido varianzas iguales	.570	-1.53636	2.64743
H1 Se han asumido varianzas iguales	.039	5.24545	2.36111
No se han asumido varianzas iguales	.038	5.24545	2.35137
H2 Se han asumido varianzas iguales	.181	3.97273	2.86038
No se han asumido varianzas iguales	.174	3.97273	2.80417
H3 Se han asumido varianzas iguales	.699	1.01818	2.59314
No se han asumido varianzas iguales	.697	1.01818	2.57853
H4 Se han asumido varianzas iguales	.551	1.09091	1.79567
No se han asumido varianzas iguales	.552	1.09091	1.80129
H5 Se han asumido varianzas iguales	.810	-.62727	2.56949
No se han asumido varianzas iguales	.806	-.62727	2.50888
H6 Se han asumido varianzas iguales	.502	-1.86364	2.72503
No se han asumido varianzas iguales	.494	-1.86364	2.66826
H7 Se han asumido varianzas iguales	.594	1.50909	2.78388
No se han asumido varianzas iguales	.586	1.50909	2.71594
H8 Se han asumido varianzas iguales	.117	2.69091	1.63887
No se han asumido varianzas iguales	.124	2.69091	1.66199

TABLA 10

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
M0	Se han asumido varianzas iguales	.588	-1.12727	2.04591
	No se han asumido varianzas iguales	.591	-1.12727	2.06021
M1	Se han asumido varianzas iguales	.832	.77273	3.59561
	No se han asumido varianzas iguales	.829	.77273	3.52783
M2	Se han asumido varianzas iguales	.849	-.64545	3.34808
	No se han asumido varianzas iguales	.848	-.64545	3.32278
M3	Se han asumido varianzas iguales	.193	-4.95455	3.67376
	No se han asumido varianzas iguales	.190	-4.95455	3.64845
M4	Se han asumido varianzas iguales	.338	-2.68182	2.73073
	No se han asumido varianzas iguales	.337	-2.68182	2.72442
M5	Se han asumido varianzas iguales	.065	-6.75455	3.44744
	No se han asumido varianzas iguales	.062	-6.75455	3.40256
M6	Se han asumido varianzas iguales	.036	-7.70909	3.40887
	No se han asumido varianzas iguales	.034	-7.70909	3.35505
M7	Se han asumido varianzas iguales	.550	-2.04545	3.35947
	No se han asumido varianzas iguales	.547	-2.04545	3.33849
M8	Se han asumido varianzas iguales	.842	.56364	2.78900
	No se han asumido varianzas iguales	.842	.56364	2.78134

TABLA 11

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
B0	Se han asumido varianzas iguales	.171	-3.68182	2.58713
	No se han asumido varianzas iguales	.173	-3.68182	2.59608
B1	Se han asumido varianzas iguales	.143	-5.34545	3.49592
	No se han asumido varianzas iguales	.138	-5.34545	3.44336
B2	Se han asumido varianzas iguales	.112	-6.10000	3.65687
	No se han asumido varianzas iguales	.108	-6.10000	3.61142
B3	Se han asumido varianzas iguales	.017	-8.62727	3.31105
	No se han asumido varianzas iguales	.016	-8.62727	3.26932
B4	Se han asumido varianzas iguales	.020	-8.43636	3.31266
	No se han asumido varianzas iguales	.020	-8.43636	3.32127
B5	Se han asumido varianzas iguales	.078	-7.15455	3.83907
	No se han asumido varianzas iguales	.080	-7.15455	3.86040
B6	Se han asumido varianzas iguales	.405	-3.73636	4.38475
	No se han asumido varianzas iguales	.403	-3.73636	4.37149
B7	Se han asumido varianzas iguales	.249	-4.58182	3.85371
	No se han asumido varianzas iguales	.249	-4.58182	3.85169
B8	Se han asumido varianzas iguales	.217	-4.62727	3.62677
	No se han asumido varianzas iguales	.214	-4.62727	3.59848

TABLA 12

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia
IC0	Se han asumido varianzas iguales	.582	-.75455	1.34793
	No se han asumido varianzas iguales	.591	-.75455	1.37350
IC1	Se han asumido varianzas iguales	.215	-1.95455	1.52425
	No se han asumido varianzas iguales	.215	-1.95455	1.52224
IC2	Se han asumido varianzas iguales	.430	-1.31818	1.63527
	No se han asumido varianzas iguales	.428	-1.31818	1.62687
IC3	Se han asumido varianzas iguales	.192	-2.52727	1.86935
	No se han asumido varianzas iguales	.193	-2.52727	1.87197
IC4	Se han asumido varianzas iguales	.115	-2.93636	1.77806
	No se han asumido varianzas iguales	.118	-2.93636	1.78773
IC5	Se han asumido varianzas iguales	.409	-1.64545	1.94791
	No se han asumido varianzas iguales	.412	-1.64545	1.95929
IC6	Se han asumido varianzas iguales	.097	-3.36364	1.92956
	No se han asumido varianzas iguales	.098	-3.36364	1.93085
IC7	Se han asumido varianzas iguales	.349	-2.29091	2.38583
	No se han asumido varianzas iguales	.345	-2.29091	2.36681
IC8	Se han asumido varianzas iguales	.095	-3.44545	1.96332
	No se han asumido varianzas iguales	.092	-3.44545	1.94325

TABLA 13

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
ISI0	Se han asumido varianzas iguales	.165	-4.31818	2.99064
	No se han asumido varianzas iguales	.161	-4.31818	2.96311
ISI1	Se han asumido varianzas iguales	.512	-1.71818	2.56842
	No se han asumido varianzas iguales	.511	-1.71818	2.56208
ISI2	Se han asumido varianzas iguales	.163	-4.07273	2.80630
	No se han asumido varianzas iguales	.156	-4.07273	2.74676
ISI3	Se han asumido varianzas iguales	.011	-8.45455	2.99835
	No se han asumido varianzas iguales	.010	-8.45455	2.97473
ISI4	Se han asumido varianzas iguales	.102	-4.42727	2.57573
	No se han asumido varianzas iguales	.099	-4.42727	2.55500
ISI5	Se han asumido varianzas iguales	.283	-3.44545	3.11810
	No se han asumido varianzas iguales	.279	-3.44545	3.08899
ISI6	Se han asumido varianzas iguales	.191	-4.15455	3.06152
	No se han asumido varianzas iguales	.186	-4.15455	3.02709
ISI7	Se han asumido varianzas iguales	.101	-4.57273	2.65639
	No se han asumido varianzas iguales	.099	-4.57273	2.63403
ISI8	Se han asumido varianzas iguales	.023	-6.06364	2.44847
	No se han asumido varianzas iguales	.022	-6.06364	2.42920

TABLA 14

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
ESE0	Se han asumido varianzas iguales	.175	-3.81818	2.71134
	No se han asumido varianzas iguales	.169	-3.81818	2.66605
ESE1	Se han asumido varianzas iguales	.092	-4.10909	2.31747
	No se han asumido varianzas iguales	.088	-4.10909	2.26742
ESE2	Se han asumido varianzas iguales	.026	-5.41818	2.24149
	No se han asumido varianzas iguales	.024	-5.41818	2.20494
ESE3	Se han asumido varianzas iguales	.246	-3.22727	2.69842
	No se han asumido varianzas iguales	.250	-3.22727	2.71381
ESE4	Se han asumido varianzas iguales	.142	-3.99091	2.60199
	No se han asumido varianzas iguales	.141	-3.99091	2.60033
ESE5	Se han asumido varianzas iguales	.291	-2.93636	2.70208
	No se han asumido varianzas iguales	.291	-2.93636	2.70204
ESE6	Se han asumido varianzas iguales	.197	-3.60909	2.69903
	No se han asumido varianzas iguales	.192	-3.60909	2.66464
ESE7	Se han asumido varianzas iguales	.376	-2.33636	2.57644
	No se han asumido varianzas iguales	.372	-2.33636	2.55485
ESE8	Se han asumido varianzas iguales	.194	-3.24545	2.41163
	No se han asumido varianzas iguales	.191	-3.24545	2.39225

TABLA 15

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
HA0	Se han asumido varianzas iguales	.124	-6.80000	4.22386
	No se han asumido varianzas iguales	.118	-6.80000	4.13602
HA1	Se han asumido varianzas iguales	.162	-5.21818	3.58631
	No se han asumido varianzas iguales	.157	-5.21818	3.53926
HA2	Se han asumido varianzas iguales	.029	-7.72727	3.26074
	No se han asumido varianzas iguales	.029	-7.72727	3.27149
HA3	Se han asumido varianzas iguales	.063	-7.91818	4.00522
	No se han asumido varianzas iguales	.060	-7.91818	3.93721
HA4	Se han asumido varianzas iguales	.039	-7.29091	3.28580
	No se han asumido varianzas iguales	.037	-7.29091	3.19624
HA5	Se han asumido varianzas iguales	.336	-4.05455	4.10995
	No se han asumido varianzas iguales	.329	-4.05455	4.03657
HA6	Se han asumido varianzas iguales	.613	-2.20909	4.29160
	No se han asumido varianzas iguales	.612	-2.20909	4.28307
HA7	Se han asumido varianzas iguales	.657	-2.04545	4.53987
	No se han asumido varianzas iguales	.660	-2.04545	4.57199
HA8	Se han asumido varianzas iguales	.226	-4.42727	3.53871
	No se han asumido varianzas iguales	.219	-4.42727	3.47120

ADDENDUM CARTA DE CONSENTIMIENTO
Proyecto IC 102028
Pacientes con tratamiento con EMTr

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN LA CALIDAD DEL SUEÑO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Investigadores:

Nombre: Dra. Andrea Pardo Berra
Dr. Alejandro M. Jiménez Genchi
Dr. Jorge J. González Olvera
Dra. María García Anaya
Psic. Ernesto Reyes Zamorano

Dirección: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
Calzada Mexico-Xochimilco 101. Huipulco, Tlalpan.

Introducción

Lo invitamos a tomar parte en un estudio de investigación en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. El participar en este estudio es completamente voluntario. Usted puede decidir no tomar parte, o abandonar el estudio en cualquier momento. En cualquiera de los casos no perderá ninguno de los beneficios como paciente de esta institución. Este estudio podría darnos conocimiento valioso para ayudar a otros pacientes en el futuro.

Esta hoja de consentimiento informado puede tener términos médicos con los que usted no esté familiarizado, por favor siéntase libre de preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Características del estudio

En este estudio le ofrecemos recibir tratamiento antidepresivo con Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva, es una técnica que utiliza un campo magnético que pasa a través del cráneo de manera segura e indolora. Es un tratamiento que se aplica en diversas partes del mundo y que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA, Food and Drug Administration) como un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de la depresión.

En el instituto Nacional de Psiquiatría se tiene una experiencia de más de 10 años estudiando los efectos de este procedimiento y en la actualidad el objetivo de este proyecto es ampliar el conocimiento ya existente de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor y observar el efecto de la misma en la calidad del sueño.

Para recibir el tratamiento como parte de este estudio, es necesario que usted tome parte en varios procedimientos: 1) realización de una evaluación médica y psiquiátrica la cual puede incluir evaluaciones de laboratorio; 2) asistencia a entrevistas regulares para evaluar la condición de sus síntomas; 3) asistir para realizar registro electroencefalográfico; 4) asistir a las sesiones de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva diariamente hasta completar 15 (excepto fines de semana) y posteriormente se realizará semanalmente 1 sesiones de mantenimiento, hasta completar un total de 5, esto es con la finalidad de mejorar el efecto antidepresivo del tratamiento.

A continuación le describimos cada uno de los procedimientos:

Evaluaciones clínicas:

En la primera visita se le realizará una entrevista diagnóstica para la confirmación del diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor. Además se le aplicarán diferentes cuestionarios para evaluar la severidad de los síntomas de la enfermedad, la calidad del sueño y otros síntomas asociados. Las entrevistas subsiguientes serán programadas semanalmente.

Registro encefalográfico:

Se llevará a cabo un registro encefalográfico al inicio del estudio. Para lograr la obtención de un registro con óptima calidad, usted deberá presentarse al estudio con ropa cómoda, de algodón, con el cabello limpio y seco, no aplicar ningún gel, spray, acondicionador o crema para peinar, no portar gorra, sombrero, peluca, extensiones, rastas ni bisoñe.

Se le colocarán electrodos en puntos específicos de la cabeza. Para la colocación de los electrodos se le aplicará una crema conductora que hará contacto con su cuero cabelludo, y que será removida al final del registro. La crema no provoca efectos indeseables al hacer contacto con el cuero cabelludo. El registro tiene una duración aproximada de 40 minutos. Debido a que la estimulación magnética se ha reportado que puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas, para que usted pueda ser incluido en este estudio, se solicitará de forma indispensable que presente un Electroencefalograma normal.

Sesiones de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva

Dado que este estudio se ha diseñado con el objetivo de evaluar las condiciones de la estimulación que pueden resultar más eficaces en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor usted podrá recibir estimulación a 5 Hz o a 1 Hz. El esquema de tratamiento consiste en la administración de una sesión diaria de estimulación hasta completar 15 sesiones.

Estimularemos su cerebro con pulsos magnéticos que viajan a través del cráneo y producirán pequeñas corrientes eléctricas en la corteza cerebral. Los cambios en el estado del ánimo y en los procesos de pensamiento así como en la calidad del sueño serán medidos mediante cuestionarios.

La estimulación magnética se realizará generando un campo magnético con una bobina. Los pulsos magnéticos generan pequeños impulsos eléctricos que podrían causar que algunos de los músculos superficiales se contraigan continuamente produciendo como efecto secundario dolor de cabeza de leve intensidad. Cada sesión de tratamiento tiene una duración de 20 minutos aproximadamente. El estudio será llevado a cabo por un profesional de la salud con experiencia en esta técnica. El área donde recibirá el tratamiento cuenta con el equipo indispensable para cualquier emergencia médica que se pueda presentar, además en caso de ser necesario se canalizará al servicio de Atención Psiquiátrica Continua, donde se le brindará la atención médica necesaria.

Costo del tratamiento

Las sesiones de tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva, los registros de electroencefalografía y las evaluaciones clínicas que se realicen durante el estudio no tienen ningún costo alguno para usted.

Beneficios

- 1) Aunque se desconoce el efecto preciso que tendrá la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva en usted, es probable que los síntomas que presenta actualmente mejoren significativamente.
- 2) Usted y sus familiares podrán discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3) Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución del Trastorno Depresivo Mayor y la calidad del sueño.

Mujeres con posibilidad de embarazarse

Las sesiones de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva involucran riesgo en caso de embarazo, por lo que si usted es mujer en edad fértil y sexualmente activa, deberá estar de acuerdo en usar una forma efectiva de control de natalidad. Esto se hace por su seguridad, ya que la exposición a los medicamentos que podría usarse para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, así como la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva podría involucrar riesgos no previsto para usted o el producto en caso de que se llegue a embarazarse.

Si es mujer y planea embarazarse durante el estudio o se encuentra embarazada o lactando, no deberá participar en este estudio. Si piensa que podría estar embarazada deberá contactar a su médico tratante inmediatamente. Si se embaraza durante el curso del estudio, será retirada del mismo inmediatamente.

Confidencialidad

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico, el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación fueran presentados en congresos, publicaciones o reuniones médicas y científicas, su identidad no será revelada.

Participación Voluntaria/Suspensión de la Participación

Su participación en este estudio es voluntaria y muy importante para nosotros. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Por otro lado, si los médicos consideran que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su tratamiento clínico, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación. En caso de que usted no desee participar en este estudio, no perderá ninguno de los beneficios como paciente de esta institución.

Riesgos y molestias

La estimulación magnética puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas. Asimismo pueden ser dañinas para personas que portan objetos metálicos en la cabeza (como placas, tornillos entre otros) y en ojos o cerebro. También para personas con marcapaso o electrodos cardiacos. Por tal motivo se realiza una evaluación médica completa previo al estudio. Si usted se encuentra en alguna de estas situaciones, por favor informe a su médico. Los efectos secundarios comúnmente reportados son dolor de cabeza de leve intensidad y mareo.

Eventos adversos

Es importante que en caso de presentar cualquier evento no esperado en el tiempo que dure este estudio, se las comunique al médico cuanto antes. Todos los eventos adversos relacionados con este tratamiento serán registrados y reportados al comité de ética de este instituto.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Los eventos adversos que pueden presentarse me han sido explicados. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio. Basado en esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio. Recibí una copia de la hoja de información sobre este estudio.

A quien contactar

Si usted tiene necesidad de recibir información complementaria no dude en comunicarse con la Dra. Andrea Pardo Berra (tel. 41605352 o cel. 5523142154) (8:00 a 17:00 hrs)

Fecha:

Nombre y firma del paciente: _____

Fecha:

Nombre y firma del testigo: _____

Fecha:

Nombre y firma del testigo: _____

Fecha:

Nombre y firma del investigador: _____

ADDENDUM CARTA DE CONSENTIMIENTO
Proyecto IC 102028
Pacientes con tratamiento con fluoxetina

EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN LA CALIDAD DEL SUEÑO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Investigadores:

Nombre: Dra. Andrea Pardo Berra
Dr. Alejandro M. Jiménez Genchi
Dr. Jorge J. González Olvera
Dra. María García Anaya
Psic. Ernesto Reyes Zamorano

Dirección: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.
Calzada Mexico-xochimilco 101. Huipulco, Tlalpan.

Introducción

Lo invitamos a tomar parte en un estudio de investigación en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. El participar en este estudio es completamente voluntario. Usted puede decidir no tomar parte, o abandonar el estudio en cualquier momento. En cualquiera de los casos no perderá ninguno de los beneficios como paciente de esta institución. Este estudio podría darnos conocimiento valioso para ayudar a otros pacientes en el futuro.

Esta hoja de consentimiento informado puede tener términos médicos con los que usted no esté familiarizado, por favor siéntase libre de preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Características del estudio

En este estudio se le solicitará únicamente completar diferentes cuestionarios para evaluar la severidad de los síntomas depresivos así como de la calidad del sueño y otros síntomas asociados. Se le realizará una primera evaluación previa al inicio de su tratamiento farmacológico indicado por su médico tratante y posteriormente se le realizará una evaluación semanal, hasta completar 3.

La finalidad del estudio es poder tomar los datos obtenidos de los cuestionarios para evaluar la respuesta del tratamiento farmacológico con fluoxetina en los síntomas depresivos y la calidad del sueño comparado con otro grupo de pacientes que recibirán tratamiento con Estimulación Magnética Transcranial repetitiva.

Costo del tratamiento

Las evaluaciones clínicas que se realicen durante el estudio no tienen ningún costo alguno para usted.

Beneficios

- 1) Usted y sus familiares podrán discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas que se le realicen.
- 2) Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución del Trastorno Depresivo Mayor y la calidad del sueño.

Confidencialidad

Toda la información clínica será manejada por medio de códigos que hacen imposible su identificación. La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente clínico, el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación fueran presentados en congresos, publicaciones o reuniones médicas y científicas, su identidad no será revelada.

Participación Voluntaria/Suspensión de la Participación

Su participación en este estudio es voluntaria y muy importante para nosotros. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. En caso de que usted no desee participar en este estudio, no perderá ninguno de los beneficios como paciente de esta institución.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Los eventos adversos que pueden presentarse me han sido explicados. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio. Basado en esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio. Recibí una copia de la hoja de información sobre este estudio.

A quien contactar

Si usted tiene necesidad de recibir información complementaria no dude en comunicarse con la Dra. Andrea Pardo Berra (tel. 41605352) (8:00 a 17:00 hrs)

Fecha:

Nombre y firma del paciente: _____

Fecha:

Nombre y firma del testigo: _____

Fecha:

Nombre y firma del testigo: _____

Fecha:

Nombre y firma del investigador: _____