



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

“ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL CONTRA TRATAMIENTO CONVENCIONAL PARA EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO NEUROLÓGICO FUNCIONAL DE CRISIS NO EPILÉPTICAS: UN ESTUDIO PILOTO”

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA

Paulina Melgoza Hernández

TUTOR DE TESIS

Dr. Edgar Daniel Crail Meléndez

Ciudad de México, julio 2022.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



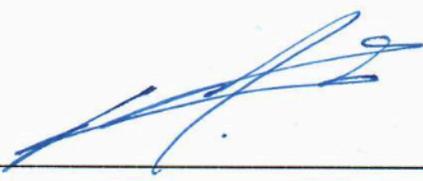
INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA



DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE (Nombre de la Especialidad)



DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ
TUTOR DE TESIS

Índice

Acrónimos	4
i. Introducción	7
ii. Marco teórico	11
iii. Planteamiento del problema	21
iv. Hipótesis	22
v. Objetivos	23
vi. Justificación	24
vii. Diseño del estudio	25
viii. Variables	31
ix. Plan estadístico	41
x. Metodología	44
xi. Resultados	53
xii. Discusión	64
xiii. Conclusiones	67

xiv. Consideraciones Éticas	68
xv. Consideraciones financieras	68
xvi. Cronograma	69
xvii. Referencias	71
xviii. Anexos	73

Acrónimos

ACC	Corteza cingular anterior
AMY	Amígdala
ANOVA	Análisis de varianza
BAI	Escala de ansiedad de Beck
BDI – II	Escala de depresión de Beck
CNE	Crisis no epilépticas
CSTC	Circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales
dIPFC	Corteza prefrontal dorsolateral
DSM-5	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición
EEG	Electroencefalograma
EMT	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
EMT sham	EMT simulada
FAES	Fármacos antiepilépticos
FEF	Campos visuales frontales
HADS	Escala de ansiedad y depresión hospitalaria

HYP	Hipotálamo
ILAE	Liga internacional contra la epilepsia
IRM	Resonancia magnética
ISRSs	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
PAG	Sustancia gris periacueductal
PCC	Corteza cingular posterior
PCC	Corteza cingular posterior
PET	Tomografía por emisión de positrones
pgACC	Corteza cingulada anterior perigenual
PT	Post - tratamiento
RMN	Resonancia magnética
rsfMRI	Resonancia magnética funcional en reposo
rTMS	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
SD	Desviación estándar
sgACC	Corteza cingulada anterior subgenual
SMA	Área motora suplementaria
TNF	Trastorno neurológico funcional

TOC	Trastorno obsesivo compulsivo
TPJ	Unión temporo – parietal
VEEG	Videoelectroencefalograma
vmPFC	Corteza prefrontal ventromedial
WHO	Organización Mundial de la Salud
WHO QOL – BREF	Escala breve de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud

i. Introducción

Desde la antigüedad, el padecimiento que ahora se conoce con el nombre de trastorno neurológico funcional ha sido motivo de gran sufrimiento, estigma y discapacidad para aquellos que lo padecen. Se ha hablado de esta enfermedad desde el tiempo de los antiguos griegos, asociando su presencia a un mal proveniente del vientre. Esto se reflejó en el nombre que le atribuyeron en sus orígenes: histeria. Más tarde, en la Edad Media, se describieron acontecimientos compatibles con dicho diagnóstico que se catalogaron como brujería y posesión demoníaca. Tras una larga serie de acontecimientos, después de los estudios y ensayos de Freud y de Charcot, esta enfermedad recibió el nombre de “trastorno conversivo”. No obstante, bajo dicha denominación, aquellos enfermos que eran diagnosticados con este mal, fueron sujetos a gran crítica, estigmatización y discriminación incluso por parte de la comunidad médica. Lo anterior, debido a que se creía que el responsable de este mal era la mente, entendida como una entidad separada del cuerpo. Actualmente, sabemos que topográficamente podemos identificar el trastorno neurológico funcional (TNF), antiguamente conocido como “trastorno conversivo”, en diferentes regiones del cerebro, particularmente, de la corteza cerebral. El trastorno neurológico funcional consiste en síntomas tanto motores como sensitivos que son causados por un problema en el funcionamiento del sistema nervioso, y no en la estructura del mismo. Dicha sintomatología llega a ser la causa del 5% al 10% de las consultas neurológicas de primera vez, pero en ocasiones es difícil de diagnosticar. Actualmente se calcula que la incidencia anual es de 12 por cada 100,000 en el Reino Unido y que al año hay 8,000 personas

diagnosticadas con TNF. Este trastorno afecta predominantemente a las mujeres 3:1, no obstante, conforme aumenta la edad en la que se diagnostica dicho trastorno, la proporción de hombres afectados aumenta (Carson A, et. Al., 2011). Anteriormente, el diagnóstico de este padecimiento era realizado por exclusión; ahora sabemos que existen síntomas que orientan a su diagnóstico. Los pacientes que son diagnosticados con TNF se enfrentan a un pronóstico incierto que va desde la remisión espontánea de la sintomatología correspondiente una vez que se ha dado el diagnóstico, hasta la cronificación del mismo con la discapacidad e interferencia en actividades de la vida diaria que conlleva y, en ocasiones, la dependencia de terceras personas para la realización de las mismas. En la actualidad las opciones para su tratamiento son escasas y los resultados desalentadores.

Mediante este trabajo se pretende responder la pregunta ¿Es la Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) en la dlPFC una medida terapéutica más eficaz en la disminución de la frecuencia mensual de CNE y en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes que el tratamiento habitual con Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs). Esta investigación resulta relevante porque analiza los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en comparación con el tratamiento convencional a base de ISRSs para el tratamiento de un subtipo de trastorno neurológico funcional denominado crisis no epilépticas (CNE). En este sentido, su objetivo es estudiar los efectos del tratamiento con EMTr en pacientes que padecen TNF (*caeteris paribus*).

Si los pacientes con TNF que reciben EMTr tienden a presentar menos CNE en comparación con los pacientes que tienen un tratamiento tradicional a base de ISRSs,

entonces no podemos rechazar que el tratamiento con EMTr tenga un efecto positivo. En contraste, si los pacientes con TNF que reciban EMTr tienden a presentar igual número de CNE en comparación con los pacientes que tienen un tratamiento tradicional a base de ISRSs, entonces sí podemos rechazar que el tratamiento con EMTr tenga un efecto positivo.

En conclusión, los resultados muestran que sí existe una disminución del número de CNE en pacientes que reciben tratamiento con EMTr en comparación con aquellos que únicamente reciben tratamiento con ISRSs. Los hallazgos hasta el momento no han sido significativos, pero creemos que gran parte se debe al tamaño pequeño de la muestra ($n = 8$), por lo que es necesario continuar con el reclutamiento de pacientes y aumentar tanto el número de pacientes en el grupo control como en el grupo experimental, así como ser más estrictos en los criterios para homogeneizar lo más posible ambos grupos.

Este documento se divide en seis apartados. En el primero, se encuentra una descripción del TNF, así como su epidemiología, relevancia y, por ende, la de este trabajo, para concluir con el planteamiento de la hipótesis del mismo. El segundo apartado contiene la revisión de literatura, Ahí se presentan los estudios que se han realizado en relación con el TNF quienes concluyen que funciona y quienes concluyen que no. En el tercero, que corresponde al planteamiento del problema y de las hipótesis tanto de trabajo como estadísticas, se describen cuáles son los resultados esperados para concluir que el EMTr tenga un efecto positivo en la reducción de CNE en pacientes con TNF. Posteriormente, se describen los objetivos principales y secundarios a detalle, así como el diseño del estudio, dónde se

explican la intervención propuesta y las escalas aplicadas en cuatro momentos distintos (basal, al concluir la intervención, 1 mes post – tratamiento, 2 meses post – tratamiento). Posteriormente, se presenta el análisis estadístico y los resultados. Para finalizar, se realiza la discusión de los resultados y se integran las conclusiones.

ii. Marco teórico

“Al final, he descubierto algo en verdad. Mediante observar mucho de noche, cuando cambia de tal manera, finalmente lo he descubierto. El patrón delantero realmente se mueve – ¡y no es ninguna sorpresa! La mujer detrás, lo sacude. En ocasiones pienso que hay muchas grandes mujeres detrás, y en ocasiones, sólo una, y ella gatea con velocidad alrededor y con su gatear hace a todo a su alrededor temblar. Luego, en aquellos lugares específicos iluminados, se queda quieta, in en los lugares muy oscuros, se toma de las barras y tiembla con intensidad.”

— **Charlotte Perkins Gilman, El tapiz Amarillo.**

Historia del TNF

A través de la historia, el término “Histeria” ha tenido distintos significados. La “Histeria”, una condición tan misteriosa, cómo desconocida, ha sido concebida a través de distintas representaciones por una variedad de culturas desde la antigüedad, como los egipcios, griegos y romanos. Inicialmente, el útero se consideró su asiento, de donde derivó su nombre. Posteriormente, se asumió como base anatómica al cerebro. Finalmente, se le atribuyó su origen a una compleja relación entre el cerebro y la mente. Con el paso del tiempo, lo que en un inicio se denominó “Histeria”, a lo largo del siglo XX, tuvo sinónimos diagnósticos tales cómo neurosis histérica, trastorno de conversión, trastorno somatomorfo, trastorno de disociación, trastorno de estrés postraumático, trastorno psicogénico y, recientemente, trastorno neurológico funcional (Hallett, Stone & Carson, 2016). El

pensamiento contemporáneo asocia el trastorno neurológico funcional (antes llamado conversivo), a la histeria y lo concibe cómo un síntoma generado psicológicamente que sugiere enfermedades neurológicas o médicas generales (*DSM-IV*, 1995).

El término “histeria”, proviene del griego antiguo *hysterikos*, que llegó a traducirse como “del vientre”, “sufrimiento del vientre”, “conectado con el vientre” y “movimiento del vientre” o “vientre errante” (Hallett, Stone & Carson, 2016). Se nombró porque antiguamente se creía que era un padecimiento exclusivo de las mujeres, y era la razón de varias de sus conductas y de su sufrimiento emocional. Más tarde, se demostró que este padecimiento no se encontraba limitado a las mujeres.

Desde el tiempo de los egipcios, existen papiros que datan de 1900 A.C. (el Papiro Kahun) que narran alteraciones físicas en mujeres, tales como alteraciones en la visión, fatiga crónica y mialgias difusas. Estas alteraciones se atribuían al ascenso del útero en el abdomen secundario, a un útero errante que tenía vida propia. Más tarde, los griegos fueron influenciados por los egipcios, Hipócrates en su libro *De Morbis Mulierum* describió un síndrome clínico en el cual, secundario a la presión del útero sobre otros órganos, se impedía el flujo de la respiración, ocasionando convulsiones, ansiedad, pérdida de la voz y bruxismo, entre otras manifestaciones. Los griegos atribuían al celibato dicha sintomatología. Posteriormente, en el periodo romano, Galeno de Pérgamo atribuyó estas alteraciones a la acumulación de una “esencia maligna” en el útero. Esta “esencia maligna” se creía que ocasionaba alteraciones en la sangre, que a su vez generaba enfriamiento del cuerpo e irritación de los nervios, resultando en una crisis histérica. (Rosenberg, 1965)

(Wessely, 1995). Durante la Edad Media se creía que el TNF, anteriormente llamada histeria, era resultado de un castigo divino o de la presencia del demonio a través de la brujería. No había distinción entre sintomatología neurológica o psiquiátrica. Al final del siglo XVI, Thomas Sydenham, Thomas Willis y Edward Jorden, fueron los primeros en sugerir que la causa de la base anatómica de la histeria se encontraba en el cerebro. Ellos describieron casos de alteraciones en la sensibilidad, convulsiones y sensación de tumoración en la garganta, atribuyendo esta sintomatología a alteraciones en la mente, particularmente, a emociones violentas (Rosenberg, 1965) (Wessely, 1995). En 1878, Jean Charcot, un neurólogo francés, rechazó las teorías uterinas y las sexuales (anteriormente descritas por Freud) y atribuyó la histeria a una disfunción neurológica. Charcot notó una asociación entre el trauma psicológico y el grado de sugestionabilidad en las histéricas. Posteriormente, propuso que existía una predisposición a la degeneración nerviosa, la cual era desencadenada por un estresor ambiental, generalmente un shock físico o emocional. Así mismo, defendió que también los hombres eran susceptibles y publicó más de 60 casos de histeria en hombres. Mientras Charcot descubrió la presencia de toda la gama de sintomatología del TNF en ambos sexos, sugirió que el escenario en el cual surgían era distinto en hombres que en mujeres. En las mujeres, solía ocurrir posterior a un incidente emocional intenso, usualmente en el ambiente doméstico, mientras que los hombres se volvían sintomáticos después de trabajar, tomar o pelear en exceso o posterior a un accidente público. Sus observaciones implicaron que condiciones tanto sociales como ambientales contribuían al desarrollo de la histeria (Rosenberg, 1965).

Trastorno Neurológico Funcional

Actualmente el TNF es una entidad médica que se caracteriza por síntomas neurológicos como debilidad, movimientos anormales o crisis no epilépticas que son inconsistentes con el diagnóstico de una enfermedad neurológica, los cuales, no obstante, son genuinos y causa de distrés y de malestar psicosocial para el paciente. Suele tener un mal pronóstico ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (5th edition)", 2014). Es una enfermedad severamente discapacitante, que conlleva altos costos en salud. El NFT puede encontrarse tanto en medicina general, como en neurociencias y en rehabilitación. Es conocida como un "punto ciego" en la medicina, puesto a que no termina de determinarse si corresponde a la psiquiatría o la neurología su tratamiento. Avances recientes en esta área han demostrado que su etiología corresponde a ambas ramas y se han planteado nuevos abordajes. En el 2013, en el DSM – V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión V) se describió un set de nuevos criterios diagnósticos en los cuales se enfatizó la necesidad de hacer el diagnóstico basándose en síntomas positivos encontrados en la exploración física y en la semiología del padecimiento. En el DSM – IV (Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales versión IV) se dio énfasis a hacer un diagnóstico de exclusión, con base en exámenes neurológicos que resultaron normales, y asociando el inicio de la sintomatología del TNF con un desencadenante emocional. Actualmente, la presencia de un estresor psicosocial se considera un especificador y su presencia no se requiere para hacer el diagnóstico. Lo anterior implica que tanto los

neurólogos cómo los neuropsiquiatras son la primera línea en la evaluación diagnóstica y en el manejo clínico inmediato posterior al diagnóstico (Aybek & Perez, 2022).

Criterios diagnósticos para trastorno conversivo de acuerdo al DSM – V

A. Uno o más síntomas de función motora o sensitiva alterada.
B. Hallazgos clínicos con evidencia de incompatibilidad entre los síntomas y una enfermedad médica o neurológica reconocida.
C. El síntoma o déficit no se explica mejor por otra enfermedad médica o por otro trastorno mental.
D. El síntoma o déficit causa distrés significativo o disfunción en el área social u ocupacional o en otras áreas relevantes del funcionamiento o requiere valoración médica.
Especificar tipo de síntoma: <ul style="list-style-type: none">▪ Debilidad o parálisis▪ Movimientos anormales (ej. Temblor, movimientos distónicos, mioclonías, alteraciones en la marcha)▪ Síntomas al deglutir▪ Síntomas del habla (ej. Disfonía, slurred speech)▪ Convulsiones▪ Anestesia o pérdida sensorial▪ Síntomas sensoriales especiales (alteraciones en la vista, en el olfato o en la audición)▪ Síntomas mixtos

("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (5th edition)", 2014)

Los tipos más comunes de TNF incluyen CNE, pérdida sensorial, parálisis y debilidad y movimientos anormales.

A través del tiempo, han existido distintas teorías acerca de la causa del TNF, las cuales en algún momento llegaron a enfocarse en sintomatología psiquiátrica como trastorno de estrés postraumático (particularmente el suscitado por algún tipo de abuso sexual), ansiedad y depresión, llegando a ser la presencia de un diagnóstico psiquiátrico o de un estresor emocional un requisito para su diagnóstico. Actualmente, se sabe que la psicopatología de

dicho trastorno es más compleja y, si bien la comorbilidad psiquiátrica sí desempeña un papel en dicha enfermedad, existen varias vías y áreas cerebrales que está comprobado que se involucran en la génesis y perpetuación del TNF.

FIGURA 1. CONSTRUCTOS EN EL TNF

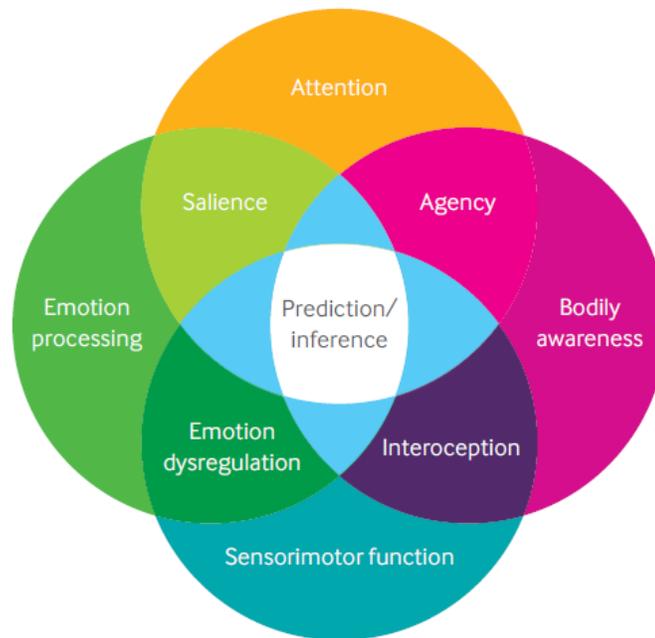


Figura 1. Constructos centrales implicados en el TNF, como alteraciones en la atención, sentido de agencia, predicción/inferencia y procesamiento de emoción/amenaza.

(Aybek & Perez, 2022)

CIRCUITOS CEREBRALES

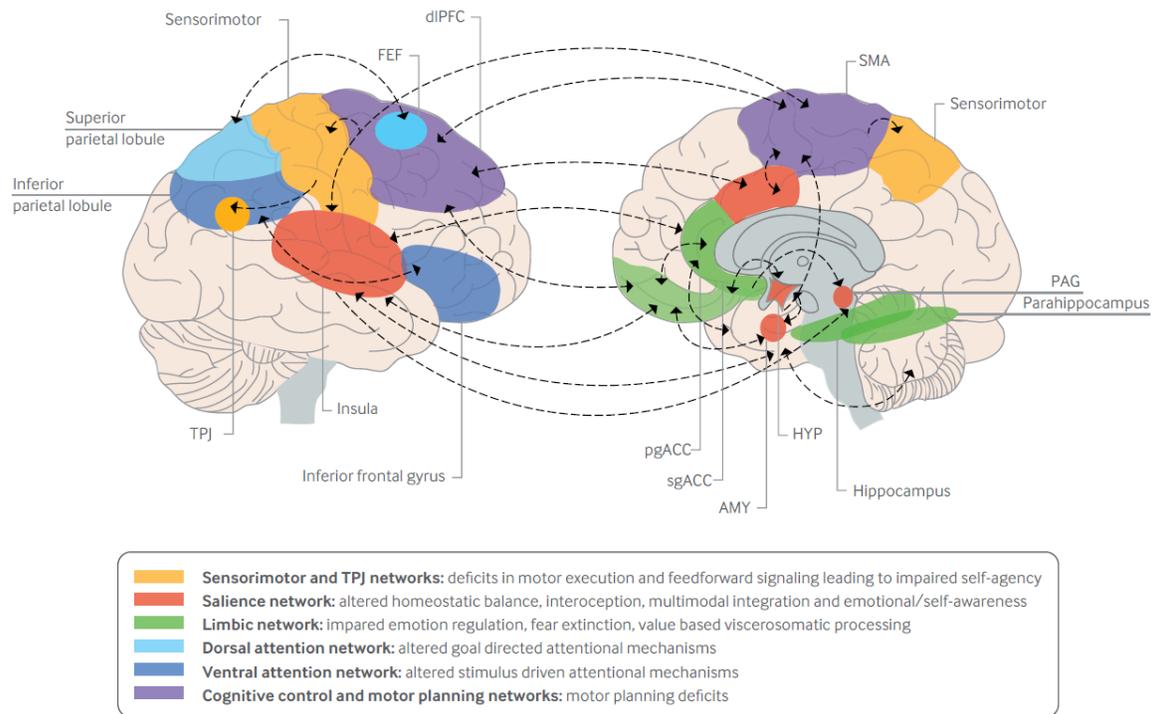


Figura 2. Circuitos implicados en la fisiopatología del TNF. AMY amígdala, dIPFC Corteza prefrontal dorsolateral, FEF campos visuales frontales, HYP hipotálamo, PAG sustancia gris periacueductal, pgACC corteza cingulada anterior perigenual, sgACC corteza cingulada anterior subgenual, SMA área motora suplementaria, TPJ unión temporoparietal

(Drane et. Al., 2020)

El TNF es un trastorno que implica alteraciones en y a través de varias vías cerebrales implicadas en el sentido de agencia, en el procesamiento de amenaza y emoción, en la atención, interocepción, balance homeostático, integración multimodal y control motor y cognitivo. Varias áreas están implicadas en numerosas vías. Por ejemplo, la ínsula dorsal anterior está fuertemente interconectada con la corteza dorsal del cíngulo anterior, mientras que la ínsula posterior recibe proyecciones aferentes de la lámina I de la vía espinotálamo cortical y corteza somatosensorial. Similarmente, la amígdala es parte de las vías tanto de

saliencia cómo límbica. Regiones de la corteza prefrontal se encuentran interconectadas con áreas talámico – estriadas y también desempeñan un papel en el TNF (Aybek y Perez, 2022).

Estimulación Magnética Transcraneal

A la fecha, el tratamiento con EMT en pacientes con crisis no epilépticas (CNE) tiene su fundamento en la hipótesis de la hipoactividad de la unión temporo-parietal derecha (TPJ), región que contribuye al proceso de integración multisensorial y específicamente al sentido de agencia, entendido como la capacidad de identificarse a uno mismo como el autor de sus propios movimientos, por ende, los pacientes con CNE, al tener disminuido/abolido el sentido de agencia, perciben su movimiento como involuntario. El sentido de agencia tiene dos componentes: una vía prospectiva (predicción del movimiento) y una vía retrospectiva (retroalimentación sensorial del movimiento en sí).

Se sabe que la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMT) de alta frecuencia (10 Hz) -un método no invasivo de estimulación cerebral- aumenta la actividad cortical focal. Aplicada sobre la TPJ derecha puede servir para corregir la hipoactividad de esta área, la cual ha sido observada en estudios donde se emplearon Tomografía por Emisión de Positrones en reposo cortical (PET) y RMN funcional en estado de reposo (resting state functional magnetic resonance imaging –rsfMRI-) para el análisis de conectividad funcional en pacientes con CNE (Van der Kruijs et al., 2012), (Dafotakis, 2011).

Así mismo, se han documentado hallazgos similares en estudios de neuroimagen de pacientes con trastorno neurológico funcional y con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)

(Pérez et al., 2014), (Millet et al., 2013). Esto sugiere la posibilidad de que compartan un mecanismo fisiopatológico en común que clínicamente se traduzca en un componente obsesivo en ambas entidades. Los estudios de neuroimagen de los trastornos funcionales del movimiento indican alteraciones neuronales en los neurocircuitos que median la expresión, regulación y conciencia emocional (corteza cingular anterior- ACC-, –corteza prefrontal ventromedial, ínsula, amígdala, vermis– vmPFC-), el control cognitivo y la inhibición motora (ACC, dlPFC, giro frontal inferior), la planificación y coordinación motora (SMA –área motora suplementaria-, cerebelo) y la conciencia perceptiva (corteza cingular posterior-PCC, TPJ) (Perez et al., 2014).

En 2006, Mantovani et al., de acuerdo con la fisiopatología del TOC y con la observación por neuroimagen de la participación de regiones como la corteza orbitofrontal, el cíngulo y los ganglios basales, plantearon la hipótesis de que la inhibición del área motora suplementaria podría ser eficaz en el tratamiento de esta patología. A pesar de que las estructuras subcorticales no son accesibles a la estimulación magnética transcraneal de forma directa, se puede acceder a ellas indirectamente a través de regiones corticales interconectadas, como el área motora suplementaria. Además, el área motora suplementaria está relacionada con la planificación motora y la inhibición de la respuesta y, también está conectada con varias regiones implicadas en los procesos cognitivos y emocionales. Se cree que los estímulos inhibitorios otorgados por la EMT en el área motora suplementaria pueden causar la supresión del hemisferio derecho hiperexcitable y, por lo tanto, mejorar los síntomas en pacientes con TOC (Gomes, Brasil-Neto, Allam & Rodrigues de Souza, 2012). Mantovani et al., en un estudio abierto y, posteriormente, en un estudio controlado

a doble ciego, demostraron que la inhibición del área motora suplementaria tiene un efecto específico en la disminución de los síntomas del TOC (Mantovani, Simpson, Fallon, Rossi & Lisanby, 2009).

Por otra parte, los modelos neurobiológicos del TOC describen alteraciones en los circuitos córtico-estriado-talamo-corticales (CSTC) responsables de las funciones afectivas, cognitivas y motoras. Específicamente, el circuito prefrontal dorsolateral se proyecta desde la región prefrontal dorsal (dlPFC, incluida ACC) hasta el núcleo caudado dorsolateral, que a su vez está conectado con partes dorsomediales del globo pálido y la sustancia negra rostral. Funcionalmente, la dlPFC está vinculada a las funciones cognitivas ejecutivas, incluido el ajuste de los programas cognitivos y conductuales (Lusicic, Schruers, Pallanti & Castle, 2018). Los déficits en estos circuitos podrían estar relacionados con una mayor atención a los pensamientos obsesivos, por ende, esta se considera una causa plausible de la eficacia en la reducción de los síntomas obsesivos en los protocolos de EMT inhibitoria sobre la corteza prefrontal dorsolateral.

Se considera que estos protocolos de tratamiento con EMT también pudieran ser efectivos en pacientes con TNF de tipo crisis no epilépticas bajo los mismos argumentos fisiopatológicos que se han relacionado tanto a TOC como a TNF, aunado a la implicación de la corteza prefrontal dorsolateral per se en los trastornos funcionales del movimiento.

En el presente estudio se propone abrir un nuevo campo de estudio al trabajar sobre áreas no estimuladas previamente en pacientes con CNE. Específicamente, se pretende investigar si el protocolo de EMT empleado en TOC sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha

(dIPFC) y el área motora suplementaria (AMS) sobreañadido al tratamiento habitual con ISRSs tiene una eficacia superior a la del tratamiento habitual con ISRSs por sí solo en pacientes con CNE. La eficacia se medirá de acuerdo a la frecuencia de las crisis no epilépticas mensuales y a la calidad de vida de los pacientes. Nuestra hipótesis es que el tratamiento con EMT de baja frecuencia en las dos áreas antes mencionadas disminuiría la frecuencia de las crisis no epilépticas en pacientes con CNE en mayor medida que el tratamiento habitual.

iii. Planteamiento del problema

Este estudio pretende determinar si la EMT puede ser de mayor utilidad para el tratamiento de los pacientes con CNE, en comparación con el tratamiento médico habitual que consiste en el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRSs). Resulta relevante este estudio porque todavía no existe un tratamiento recomendado para esta patología. Esta carencia en la literatura evidencia la necesidad de realizar más estudios que aborden la fisiopatología y terapéutica de pacientes con CNE.

El presente trabajo pretende responder y aportar información a la comunidad científica en relación con la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la EMT una medida terapéutica más eficaz en la disminución de la frecuencia mensual de CNE y en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes que el tratamiento habitual con ISRSs?

iv. Hipótesis

a. Hipótesis de trabajo

La Estimulación Magnética Transcraneal + Tratamiento farmacológico habitual disminuyen la frecuencia de crisis en pacientes diagnosticados con CNE, en comparación con pacientes que reciben tratamiento farmacológico habitual solamente.

b. Hipótesis estadística

I. Nula

El efecto de la EMT activa + tratamiento habitual con ISRSs no será mayor al de la EMT simulada (sham) + tratamiento habitual con ISRS, sobre la disminución de la frecuencia de CNEs y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

II. Alterna

El efecto de la EMT activa + tratamiento habitual con ISRSs sobre la reducción de las CNEPs y la mejoría en la calidad de vida, será mayor que el de la EMT simulada (sham) + tratamiento habitual con ISRS.

v. Objetivos

a. Objetivo principal

Comparar el efecto de la EMT + ISRSs sobre las CNE con el tratamiento médico habitual (exclusivamente ISRSs) sobre el número de crisis, para así determinar la eficacia de la EMT en el TNF tipo motor de tipo CNE.

b. Objetivos secundarios

1. Establecer, mediante un estudio en pacientes con CNE de difícil control, si la EMT tiene efecto sobre el estado de ánimo y la ansiedad, así como sobre la calidad de vida mediante la aplicación de escalas psicométricas.
2. En caso de encontrar que sí exista mejoría en lo anterior, determinar si dicha mejoría persiste al mes y a los dos meses post – tratamiento.
3. Evaluar los efectos adversos que puedan presentarse en el transcurso del tratamiento y la magnitud de los mismos al estimular con EMT de baja frecuencia la corteza prefrontal dorsolateral derecha y el área motora suplementaria de pacientes con CNE.
4. Determinar si el efecto del EMT sobre las CNE se debe a su efecto sobre el número de crisis y/o sobre la duración de las mismas.

vi. Justificación

Las crisis no epilépticas son una enfermedad de difícil diagnóstico, con un largo lapso entre la primera convulsión y el diagnóstico definitivo, el cual suele ser por exclusión. Asimismo, son una entidad poco conocida por la población en general y estigmatizada por la comunidad médica/científica a pesar de tener un gran impacto a nivel individual y a nivel socioeconómico/sector salud. Muchos recursos económicos son utilizados para el abordaje diagnóstico y el tratamiento de otras enfermedades como, por ejemplo, la epilepsia, debido al retraso en el diagnóstico de CNE. La dificultad en su diagnóstico radica en la falta de información sobre dicha patología y en su similitud con otras enfermedades, recordando que las CNE corresponden a un fenómeno de tipo convulsivo, que puede incluir cambios abruptos en el comportamiento o en la consciencia, pero que no presenta anomalías epileptiformes en el electroencefalograma (EEG). Entre el 5% y el 20% de los pacientes admitidos a unidades de epilepsia son diagnosticados con CNE. Entre el 20% al 30% de los que inicialmente su actividad convulsiva es considerada “epilepsia intratable” son, eventualmente, diagnosticados con CNE. Estas estadísticas hacen de CNE una entidad tan común y físicamente restrictiva como la enfermedad de Parkinson. No obstante, la CNE es causante de un mayor impacto en la salud mental y en la calidad de vida (Varia I. et. Al., 2000). A pesar de la poca bibliografía que existe al respecto, se ha logrado estimar una prevalencia entre 2 y 33 /100.000 (0,002 - 0,033%)(Peterson, et al.,2018). Siendo la incidencia anual de CNE algo relativamente más fácil de estudiar y recientemente ha sido

determinada en 4.09/100.000 en un estudio realizado en el Reino Unido (Benbadis SR, 2000).

Asimismo, existe una alta prevalencia de comorbilidades psiquiátricas entre los pacientes con CNE, incluyendo cambios en el estado de ánimo, ansiedad, desregulación emocional, otros trastornos disociativos, trauma psicológico y antecedentes de abuso (Varia I. et. Al., 2000). Entidades que por sí solas también tienen una alta prevalencia en la sociedad, y que de acuerdo con algunas investigaciones confieren factores de riesgo importantes para el desarrollo de CNE (Blumberger, D.M., et. Al, 2000).

En relación con la mortalidad, los pacientes diagnosticados con CNE tienen un ratio de mortalidad estandarizado 2.5 veces superior al de la población en general, presentando defunciones a una tasa comparable a la de los pacientes con epilepsia resistente a medicamentos. Estos datos revelan la importancia de un diagnóstico rápido, de la identificación de los factores de riesgo y de la aplicación de estrategias adecuadas para prevenir posibles muertes evitables (Parain D, 2014).

vii. Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado simple ciego.

a. Población de estudio

I. Población objetivo:

Pacientes con diagnóstico de CNE (Nivel diagnóstico clínicamente establecido o documentado con videoelectroencefalograma - VEEG).

II. Población elegible:

Todos los pacientes que llegaron al servicio de urgencias o consulta externa a los que se les hizo el diagnóstico de CNE (nivel diagnóstico clínicamente establecido o documentado con VEEG).

III. Población de estudio

Todos los pacientes que llegaron al servicio de urgencias o consulta externa a los que se les hizo el diagnóstico de CNE (nivel diagnóstico clínicamente establecido o documentado con VEEG), que firmaron consentimiento informado y que entraron dentro del grupo de estudio que recibió el esquema terapéutico con EMT.

IV. Método de muestreo

Dado que se trata de un estudio piloto, el tamaño de muestra fue a conveniencia en un muestreo no probabilístico de casos consecutivos durante el transcurso de 10 meses.

V. Tamaño de muestra

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. El estudio está constituido por un grupo control y un grupo de estudio. Ambos están integrados por pacientes con diagnóstico de CNE y cuentan con las siguientes características:

Grupo de estudio

- Constituido principalmente por pacientes que firmaron consentimiento informado (Anexo 1) y deseaban participar en el protocolo.
- Frecuencia mensual de crisis mayor a 3.
- Cumplen con los criterios de inclusión y no con criterios de exclusión.
- Recibieron el esquema terapéutico con EMT.
- Continuaron con el tratamiento de base con antidepresivos y psicoterapia, pero sin que existieran cambios en su esquema en las últimas 6 semanas antes de iniciar la EMT
- Pacientes de consulta externa o urgencias.

Grupo control

- Constituido por pacientes que firmaron consentimiento informado (Anexo 1) y deseaban participar en el proyecto.
- Los pacientes en este proyecto recibieron un esquema terapéutico de EMT simulada con una bobina/coil falso.
- Frecuencia mensual de crisis mayor a 3.
- Pacientes de consulta externa o urgencias.

La asignación a cada uno de los grupos fue realizada de manera aleatoria para evitar sesgos en los resultados.

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

Grupo de estudio: 5 sujetos

Grupo control: 3 sujetos

VII. Tamaño de efecto

Se realizó una comparación del tamaño del efecto entre los grupos de estudio y control, sobre la frecuencia de las crisis no epilépticas y calidad de vida.

VIII. Nivel de confianza y significancia estadística

Se tomaron como resultados estadísticamente significativos aquellos cuyos valores eran * $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$, con un intervalo de confianza al 95%.

b. Criterios de selección

I. Inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico de CNE de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-V y de la ILAE (Liga internacional contra la epilepsia), confirmado mediante grabación en video y/o monitorización con VEEG, y cuya frecuencia mensual de crisis fuera mayor a 3
- b) Pacientes que contaran con expediente en el instituto con el diagnóstico de CNE
- c) Pacientes entre los 18 y 65 años de edad
- d) Pacientes con una IRM (resonancia magnética) encefálica
- e) Pacientes que otorgaron su consentimiento por escrito para la participación en el protocolo
- f) Pacientes que no tuvieron cambios en el tratamiento farmacológico en las últimas 6 semanas previas al inicio de la EMT

II.Exclusión

- a) Pacientes que por cualquier motivo no pudieron contestar las escalas y demás instrumentos clinimétricos
- b) Pacientes con historia de epilepsia previa o actual
- c) Pacientes con otras comorbilidades neurológicas mayores (tumor, evento vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico)
- d) Pacientes que al inicio del estudio consumían medicamentos que reducen el umbral de convulsiones (Bupropión)
- e) Pacientes con comorbilidades psiquiátricas de tipo psicosis/trastorno bipolar/abuso de sustancias
- f) Pacientes con ciertos dispositivos metálicos implantados (marcapasos)
- g) Pacientes embarazadas

III.Eliminación

- a) Pacientes que retiraren su consentimiento informado
- b) Pacientes que no realicen las evaluaciones psicométricas
- c) Pacientes que no acudan a las sesiones de tratamiento con EMT

viii. Variables

Cuadro 1. Variables de investigación					
Nombre	Tipo	Escala	Definición	Medición	Operacionalización
Edad	Cuantitativa	Dimensional continua	Edad en años cumplidos	Mediante el cálculo de la resta de la fecha de medición a la fecha de nacimiento dividido entre 365.25	Edad en años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Género según sexo genital externo.	Interrogatorio Directo.	Hombre: 1 Mujer: 2
Profesión u ocupación	Variable cualitativa	Nominal	Artesanías, oficios, profesiones u otros medios para ganarse la vida.	Interrogatorio Directo.	Dependiendo de las profesiones que se presenten en el estudio.

Escolaridad	Variab e Cuantit ativa	Discret a	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimi ento docente.	Interrogatorio directo.	Número de años cursados de educación en total.
Lugar de nacimiento	Variab e Cualitat iva	Nomina l	Lugar o sitio donde tiene alguien o algo su origen o principio.	Interrogatorio directo.	Ciudad de México: uno Fuera de Ciudad de México: dos
Lugar de residencia	Variab e Cualitat iva	Nomina l	Lugar donde se reside.	Interrogatorio directo	Ciudad de México: uno Fuera de ciudad de México: dos

<p>Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II)</p>	<p>Variab e cuantit ativa discret a</p>	<p>Numéri ca</p>	<p>Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la severidad de una depresión.</p>	<p>Autoinforme de 21 ítems, referidos a síntomas depresivos en la semana previa a la aplicación, con cuatro opciones de respuesta. Los puntajes de severidad de síntomas van de 0 a 63, donde 63 representa la severidad máxima.</p>	<p>Puntaje obtenido en la escala de medición.</p>
-----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------

<p>Inventario de ansiedad de Beck (BAI)</p>	<p>Variabl e cuantit ativa discret a</p>	<p>Numéri ca</p>	<p>Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la severidad de una depresión.</p>	<p>Autoinforme de 21 ítems, referidos a síntomas depresivos en la semana previa a la aplicación, con cuatro opciones de respuesta. Los puntajes de severidad de síntomas van de 0 a 63, donde 63 representa la severidad máxima.</p>	<p>Puntaje obtenido en la escala de medición.</p>
----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------

<p>Escala de ansiedad y depresión hospitalaria</p>	<p>Variab le cuantit ativa discret a</p>	<p>Numéri ca</p>	<p>Es uno de los instrumentos más comúnmente utilizados para medir la severidad de una depresión.</p>	<p>Autoinforme de 21 ítems, referidos a síntomas depresivos en la semana previa a la aplicación, con cuatro opciones de respuesta. Los puntajes de severidad de síntomas van de 0 a 63, donde 63 representa la severidad máxima.</p>	<p>Puntaje obtenido en la escala de medición.</p>
-----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------

<p>WHO QOL - BREF</p>	<p>Variab e cuantit ativa discret a</p>	<p>Numéri ca</p>	<p>El WHOQOL es una evaluación de la calidad de vida desarrollada por el Grupo WHOQOL con quince centros internacionales de campo, simultáneamente, en un intento de desarrollar una evaluación de la calidad de vida que fuera aplicable transcultural</p>	<p>Evalúa la calidad de vida en el contexto de seis ámbitos: Salud física, Salud psicológica, Nivel de independencia, Relaciones sociales, Entorno, Espiritualidad/ Religión/Creencias personales. También contiene varios ítems que evalúan la salud general. Las respuestas para las subescalas varían según el ítem, pero siempre están en una escala de 5 puntos que va de 1 a 5.</p>	<p>Puntaje total obtenido en la escala.</p>
------------------------------	-------------------------------------------------------------	----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

Frecuencia mensual de crisis	Variable cuantitativa discreta	Numérica	La frecuencia diaria se refiere al número de crisis no epilépticas presentadas por el paciente en un mes.	Durante el seguimiento ambulatorio se utilizará el esquema propuesto en el anexo 3, posterior a una sesión educativa para su uso.	-Frecuencia mensual en número de ocasiones en que ocurre el evento. -Características de las crisis descritas por los familiares de manera ambulatoria o por el personal médico.
Adherencia terapéutica al tratamiento farmacológico con ISRSs	Variable cualitativa	Presencia o ausencia	Adecuado apego al tratamiento farmacológico.	Relación entre las dosis prescritas por el médico y las dosis administradas por el paciente.	1: Adecuada: >90% 0: Inadecuada: <90%

Adherencia terapéutica al tratamiento con EMT	Variable cualitativa	Presencia o ausencia	Adecuado apego al tratamiento farmacológico.	Número de sesiones recibidas durante el tratamiento.	1: Adecuada: 100 % 0: Inadecuada <100%
Efectos adversos a la EMT	Variable cualitativa	Dicotómica presencia o ausencia	El paciente presente algún efecto adverso asociado a la EMT.	Será medido por los médicos investigadores según si el paciente ha presentado efectos adversos a la EMT. Medido mes 1,2 y 3 de tratamiento y al mes 1,2 y 3 post tratamiento, en citas de seguimiento.	1: Efectos adversos 0: No efectos adversos
Tratamiento con FAES (fármacos antiepilépticos)	Variable cualitativa	Presencia o ausencia	El paciente se encuentre recibiendo algún tratamiento con FAES	Será recabado por el equipo médico del protocolo en el ingreso y citas de seguimiento.	0: Sin tratamiento con FAES 1: En tratamiento con FAES

Tratamiento con antidepresivos	Variable cualitativa	Presencia o ausencia	El paciente se encuentre recibiendo tratamiento con algún antidepresivo	Será recabado por el equipo médico del protocolo en el ingreso y citas de seguimiento.	0: Sin tratamiento con antidepresivos 1: En tratamiento con antidepresivos
---------------------------------------	----------------------	----------------------	-------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

<p>Tratamiento con psicoterapia</p>	<p>Variab e cualitati va</p>	<p>Presen cia o ausenci a</p>	<p>El paciente se encuentre cursando algún proceso psicoterapéutico.</p>	<p>Será recabado por el equipo médico del protocolo en el ingreso y citas de seguimiento.</p>	<p>0: Sin tratamiento con psicoterapia 1: En tratamiento con psicoterapia</p>
--------------------------------------------	------------------------------------------	-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

Tiempo de evolución de CNE desde el diagnóstico	Variable cuantitativa	Discreta	Hace cuánto tiempo el paciente fue diagnosticado oficialmente con CNEP.	Interrogatorio Directo. Captura de datos del expediente médico.	Número de meses o años transcurridos desde el diagnóstico de CNEP.
--------------------------------------------------------	-----------------------	----------	-------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------

ix. Plan estadístico

a) Descriptivo

Se obtendrán datos de estadística descriptiva de las variables de interés, las cuales incluyen las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables. Todas las comparaciones entre grupos se realizaron bajo la perspectiva de un modelo de intención a tratar, en donde los casos que no siguieron el esquema con EMT o lo descontinuaron por cualquier motivo, o no regresaron a las valoraciones de seguimiento se utilizarán las últimas mediciones obtenidas para el análisis final. Mediante una prueba de hipótesis para comparación de medias (T de *Student*), se evaluó la significancia estadística entre grupo de estudio y grupo control comparando los datos iniciales con el seguimiento al finalizar el tratamiento , 1 mes posterior a finalizar el tratamiento y 2 meses post tratamiento.

b) Analítico (inferencial)

Para el análisis de asociación multivariado, se utilizó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas utilizando como factores los datos de las mediciones en cada uno de los seguimientos. Se tomaron los resultados estadísticamente significativos aquellos que resultaron con un $***p < 0.01$, $**p < 0.05$ y $*p < 0.05$.

Metodologías estadísticas:

Objetivos	Metodología Estadística
<p>Comparar 2 grupos</p> <p>-Variables cuantitativas de distribución normal</p> <p>-Determinar el efecto del tratamiento (rTMS) sobre la frecuencia de los episodios mensuales de CNE.</p> <p>-Se evaluarán 4 puntos en el tiempo: línea de base (comenzando 1 mes antes del tratamiento con rTMS), inmediatamente post - tratamiento, así como mes 1 y mes 2 después del tratamiento.</p> <p>-Comparar la frecuencia de convulsiones mensuales del grupo de rTMS v.s. el grupo con el tratamiento habitual con ISRSs.</p>	<p>Análisis entre grupo a través de prueba de T o su equivalente no paramétrico</p> <p>Análisis del efecto intragrupal a través de T pareada o su equivalente no paramétrico</p> <p>Análisis de regresión lineal para muestras repetidas, para medir el cambio en la frecuencia de las crisis.</p>
<p>Comparar 2 grupos</p> <p>-Variables cuantitativas de distribución normal</p> <p>-Escala WHOQOL-BREF</p> <p>-Calidad de vida del grupo de rTMS v.s. el grupo con el tratamiento habitual con ISRSs.</p>	<p>Análisis de varianza (ANOVA)</p>

<p>Correlación de 2 variables</p> <p>-Cuantitativas, distribución normal</p> <p>-Correlacionar la frecuencia de las crisis no epilépticas mensuales con la calidad de vida de los pacientes con CNE por grupo de estudio.</p>	<p>Coefficiente de correlación de Pearson para variables dimensionales o de Spearman en caso de variables ordinales</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

d. Paquetería utilizada

Programa estadístico SPSS

i. Metodología

Dos brazos de 5 y 3 pacientes (5 EMTr activa y 3 EMT sham):

- **Grupo de estudio:** Tratamiento habitual con ISRSs + EMT

12 sesiones de baja frecuencia (1 Hz) en la corteza prefrontal dorsolateral derecha con un total de 1500 pulsos cada sesión.

- **Grupo control:** Tratamiento habitual con ISRSs + EMT sham

1) Participantes

Se reclutaron para el estudio un total de 8 pacientes que tenían el diagnóstico de CNE.

Los pacientes con CNE fueron reclutados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. El diagnóstico de CNE se basó en los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales quinta

edición y los criterios propuestos por la ILAE, con un nivel de certeza diagnóstica clínicamente establecido o documentado. Dicho diagnóstico fue confirmado por al menos un médico neurólogo especialista en epileptología y un médico neuropsiquiatra. Asimismo, se realizó una entrevista neuropsiquiátrica estructurada para evaluar las comorbilidades psiquiátricas del paciente. Los candidatos elegibles fueron identificados por el neuropsiquiatra participante.

Todos los pacientes elegidos para participar en el protocolo de investigación firmaron un consentimiento informado y fueron evaluados consecutivamente. 5 fueron tratados con un protocolo de EMT de baja frecuencia (1 Hz) durante **12** sesiones + tratamiento habitual (ISRSs) y 3 fueron tratados con un protocolo de EMT sham + tratamiento habitual (ISRSs).

2) Protocolo de EMT activa y EMT simulada (sham)

Los pacientes (n=8) fueron asignados aleatoriamente (mediante el método de aleatorización en bloque) a los grupos de EMT activa (5 pacientes) y de EMT simulada (sham) (3 pacientes). La estimulación simulada de la EMT se llevó a cabo con la bobina B-65, la cual tiene un sonido y contacto con el cuero cabelludo similares a los experimentados durante la estimulación activa.

El umbral motor de cada sujeto fue determinado antes de la primera sesión de estimulación con EMT. El umbral motor fue definido como la salida mínima del estimulador que provoca una contracción del músculo abductor pollicis brevis en 5 de

10 pulsos consecutivos. Para la condición de estimulación activa, la EMT se aplicó en la ubicación “objetivo” al 110% del umbral motor.

Cada sujeto recibió **12 sesiones de EMT de baja frecuencia (1 Hz) sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha con un total de 1500 pulsos en cada sesión**. Se realizó una sesión por día. La duración total del tratamiento fue de 12 días. Cada sesión consistió en pulsos consecutivos de 1 Hz de un segundo de duración. La estimulación fue aplicada en la dlPFC derecha y en el área motora suplementaria utilizando una bobina en forma de ocho de 70 mm conectada a una máquina MagStim Rapid-2 EMT. Las ubicaciones “objetivo” fueron identificadas en cada participante utilizando el Sistema Internacional 10-20 EEG.

3) Protocolo de tratamiento habitual con ISRSs

Los participantes de ambos grupos continuaron con el tratamiento habitual establecido por su médico tratante. Quienes no contaban con un tratamiento farmacológico previo, iniciaron un protocolo con sertralina.

Varia et al. realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo de sertralina en 30 pacientes con dolor torácico no cardíaco (DTNC). Las puntuaciones de dolor en el grupo de placebo disminuyeron de 3,50 a 2,96, frente a 3,94 a 1,47 en el grupo de la sertralina. La diferencia de dolor de -1,92 entre el fármaco y el placebo fue estadísticamente significativa ($p = 0,02$).

Se llevó a cabo un estudio piloto controlado aleatorizado utilizando un ISRS, con sertralina de dosis flexible frente a placebo, para tratar la depresión y la ansiedad comórbidas en 38 pacientes con CNE. Los autores encontraron una reducción de CNE media en el grupo de la sertralina, y un aumento de PNES en el grupo del placebo. Con base en estos estudios, se decidió el empleo de la sertralina como terapia farmacológica. El tratamiento con sertralina se inició con una dosis de 50 mg/día. Se administró una vez al día, por la mañana o por la noche, con o sin alimentos. Los pacientes que no respondieron a una dosis de 50 mg, se les incrementó la dosis. Los cambios de dosis se realizaron en rangos de 50 mg, a intervalos de al menos una semana y hasta un máximo de 200 mg/día. Dado que la semivida de eliminación de sertralina es de 24 horas, los cambios de dosis no se hicieron en intervalos de menos de 1 semana. La aparición del efecto terapéutico puede observarse en 7 días.

4) Evaluación inicial

Una semana antes de la primera sesión de EMT se realizó un perfil psiquiátrico que incluyó el estado de ánimo del paciente, ansiedad, estados disociativos, traumas psicológicos, impulsividad y discapacidad funcional mediante cuestionarios de Trastorno Neurológico Funcional diseñados en Research Electronic Data Capture (REDCap). La Evaluación de Antecedentes Educativos (EBA), la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), el *Wide Range Achievement Test-3* (WRAT-3) y el *Life Events Checklist* para DSM-5 (LEC-5) fueron incluidos como complemento de las escalas de los cuestionarios de Trastorno Neurológico Funcional.

Los instrumentos psicométricos que se utilizaron para la valoración inicial, al inmediatamente al finalizar el tratamiento, al mes y a los dos meses, evaluaron los siguientes dominios:

- 1) Estado de ánimo/ansiedad: Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II), Inventario de ansiedad de Beck (BAI)
- 2) Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)
- 3) Calidad de vida: Health-related quality of life (HRQOL) –Calidad de vida relacionada a la salud-, WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life-BREF) –Organización Mundial de la Salud Calidad de vida-Breve-.

Consideraciones especiales sobre las pruebas:

-Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) es un autoinforme de 21 ítems, referidos a síntomas depresivos en la semana previa a la aplicación, con cuatro opciones de respuesta. Los puntajes de severidad de síntomas van de 0 a 63, donde 63 representa la severidad máxima.

-Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)

- Escala hospitalaria de depresión y ansiedad (HADS)

-El WHOQOL-BREF es un instrumento elaborado por la Organización Mundial de la Salud (WHO) 2012, que evalúa la calidad de vida en el contexto de seis ámbitos: Salud

física, Salud psicológica, Nivel de independencia, Relaciones sociales, Entorno, Espiritualidad/Religión/Creencias personales. También contiene varios ítems que evalúan la salud general. Las respuestas para las subescalas varían según el ítem, pero siempre están en una escala de 5 puntos que va de 1 a 5.

1) Mediciones

Recuento de CNE pre, durante y post tratamiento

El recuento mensual de CNE fue la principal medida de resultado del estudio. Los participantes de ambos grupos registraron la actividad de las crisis no epilépticas psicógenas diariamente durante intervalos de un mes. Los recuentos mensuales de CNE se tomaron en los siguientes puntos en el tiempo; línea de base (comenzando 1 mes antes del tratamiento con EMT), durante las 2 semanas de tratamiento, así como mes 1 y mes 2 después del tratamiento.

a. Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Dr. Daniel Crail Meléndez	Propuesta temática, asesor temático, reclutamiento de pacientes, diseño metodológico. Protocolo de seguimiento de pacientes.

2	Dra. Paulina Melgoza Hernández	Reclutamiento de pacientes. Protocolo de seguimiento de pacientes.
3	Claudia Orelli Ruiz Rodríguez	Reclutamiento de pacientes. Protocolo de seguimiento de pacientes.

b. Recursos materiales

- Máquina MagStim Rapid-2
- Coil en 8 con ventilador
- Coil en 8 sin ventilador

c. Procedimiento de obtención consentimiento informado

El consentimiento informado (Anexo 1) fue obtenido por el personal médico capacitado y encargado del protocolo por interrogatorio directo, en un entorno agradable para el paciente. Se realizó posterior a una intervención educativa sobre el protocolo y la EMT. En todo momento se garantizó que el paciente decidiera por su propia voluntad y sin coerción alguna.

d. Intervención propuesta

Se expuso un grupo de estudio a un esquema terapéutico con EMT activa en comparación con un grupo control que recibió un esquema con EMT simulado con bobina/coil falso,

ambos grupos con diagnóstico de CNE (nivel diagnóstico clínicamente establecido o documentado) con la finalidad de observar una reducción en la frecuencia mensual de las crisis no epilépticas.

e. Métodos e instrumentos de recolección de datos

Se mencionaron en el apartado de Metodología, y corresponden a las siguientes pruebas psicométricas:

- 1) Estado de ánimo/ansiedad: Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II), Inventario de ansiedad de Beck (BAI)
- 2) Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)
- 3) Calidad de vida: Health-related quality of life (HRQOL) –Calidad de vida relacionada a la salud-, WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life-BREF) –Organización Mundial de la Salud Calidad de vida-Breve-.
- 4) Hoja de registro de convulsiones

1. Hoja de registro de convulsiones. (Anexo 2)

Métodos de recolección de datos

Primarios

Cuantitativos:

-Registro diario de crisis no epilépticas durante intervalos de un mes.

-Escala de medición de Calidad de Vida.

- Instrumentos psicométricos (antes mencionados) para la valoración psiquiátrica inicial y 1 mes post tratamiento.

Cualitativos:

-Entrevista médico-paciente: valoración neuropsiquiátrica para determinar el diagnóstico de CNE.

f. Manejo y procesamiento de datos

Todos los datos que se recabaron fueron capturados en una base de datos en formato Excel y cada sujeto fue identificado por un código anonimizado. Posteriormente, se codificaron los datos en variables y se importaron al programa estadístico Spss.

Seguridad y reporte de eventos adversos

Todos los eventos adversos secundarios al tratamiento con EMT fueron reportados al médico investigador principal del protocolo por parte de los médicos involucrados, así como por parte del personal de nutrición. La EMT no implica riesgos para la vida, sin

embargo, todo efecto adverso fue documentado y registrado, así como tomado en cuenta para que el paciente decidiera si continuaba o no en el protocolo.

x. Resultados

En el siguiente apartado, se muestran los resultados del análisis estadístico realizado para el estudio.

Tabla 1.

Resumen estadístico de variables

Características de las pacientes previas al tratamiento

Variable	promedio	SD	mínimo	máximo
Edad	31.67	7.73	20	41
Número de CNE mensuales	8.34	7.40	2	25
Número de psicofármacos	2.38	1.19	1	5
Puntaje de calidad de vida de acuerdo a la WHO QOFL - BREF	70.88	7.51	62	83

N=8

Tabla 1. Se presentan los datos correspondientes a las variables sociodemográficas y las características de las pacientes involucradas en el estudio previo al inicio del tratamiento (SD: desviación estándar, CNE: crisis no epilépticas, WHO QOFL BREF: Escala breve de calidad de vida de la organización mundial de la salud, N: número de pacientes a tratar).

Tabla 2.

Resumen estadístico de variables

Características de las pacientes previas al tratamiento

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaj
Estado civil	Casada	1	12.5
	Soltera	5	62.5
	Unión libre	2	25
Comorbilidad neurológica previamente diagnosticada	presenta	1	12.50
	no presenta	7	87.50
Comorbilidad psiquiátrica previamente diagnosticada %	Depresión	5	62.5
	Ansiedad	6	75
	TEPT	2	25
Clasificación por severidad de la depresión de acuerdo a la BDI-II	Mínima (0 -13 puntos)	1	12.5
	Leve (14 – 19 puntos)	2	25
	Moderada (20 – 28 puntos)	1	12.5
	Grave (29 – 63 puntos)	5	62.5
Clasificación por severidad de ansiedad de acuerdo a la BAI	Baja (0 – 21 puntos)	0	0
	Moderada (22 – 35 puntos)	1	12.5
	Alta (> 36 puntos)	7	87.5
Clasificación por severidad de depresión y ansiedad hospitalaria (HADS)	Leve (< 7 puntos)	0	0
	Moderada (8 – 10 puntos)	0	0
	Severa (> 11 puntos)	8	100

N=8

Tabla 2. Se encuentran las categorías, la frecuencia y el porcentaje que representan de las variables que se consideraron para realizar el análisis (BDI-II: Escala de Beck de Depresión, BAI: Escala de Beck de Ansiedad, HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión, TEPT: Trastorno de estrés postraumático, N: número de pacientes a tratar)

Tabla 3.

Frecuencia de número de CNE

Basal	Post tx	Al mes	A los dos meses
2.00	3.40	1.25	0.00
10.75	15.00	16.50	10.50
4.00	4.50	3.25	3.00
9.75	7.00	6.00	5.25
25.00	16.20	9.75	7.33
53.00	59.00	27.70	27.00
7.25	8.50	9.50	8.00
4.00	1.25	1.00	1.00

Tabla 3. Número de CNE por paciente en 4 momentos distintos del seguimiento: previo al inicio del tratamiento, inmediatamente posterior a la intervención, 1 mes post – tratamiento y 2 meses post – tratamiento.

Tabla 4.

Estadísticas de grupo

Variable	Tratamiento	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
BDI-II mes 1	Sham	5	29.20	13.61	6.09
	EMT	3	30.00	9.54	5.51
BDI-11 mes 2	Sham	5	15.40	20.55	9.19
	EMT	3	20.00	9.00	5.20
WHO QOFL BREF basal	Sham	5	70.20	6.46	2.89
	EMT	3	72.00	10.54	6.08
WHO QOFL BREF mes 2	Sham	5	40.60	38.86	17.38
	EMT	3	76.33	13.38	7.69
BAI basal	Sham	5	54.80	17.92	8.02
	EMT	3	69.33	18.48	10.67
BAI mes 2	Sham	5	52.00	20.71	9.26
	EMT	3	47.67	5.86	3.38
HADS a basal	Sham	5	16.00	1.87	0.84
	EMT	3	17.67	2.88	1.67
HADS a mes 2	Sham	5	15.40	2.88	1.29
	EMT	3	18.00	1.00	0.58
HADS d basal	Sham	5	16.00	1.23	0.55
	EMT	3	16.00	2.65	1.53
HADS d mes 2	Sham	5	15.00	1.58	0.71
	EMT	3	14.67	0.58	0.33
CNE basal	Sham	5	5.60	3.44	1.54
	EMT	3	13.08	11.13	6.43
CNE mes 2	Sham	5	3.90	4.98	2.23
	EMT	3	5.19	2.17	1.25

Tabla 4. Puntajes de escalas previo al tratamiento y posterior al tratamiento. (BDI-II: Escala de Beck de Depresión, BAI: Escala de Beck de Ansiedad, HADSa: Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión - ansiedad, HADS d: Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión - depresión, WHO QOF BREF: Escala breve de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, CNE: Crisis no epilépticas, EMT: Estimulación magnética transcranial, Sham: estimulación simulada - grupo control).

Tabla 5.*Prueba de Levene de igualdad de varianzas*

Variable	F	Significancia
BDI-II: basal	1.57	0.26
BDI-II: mes 2	5.72	0.05*
WHO QOF BREF basal	0.52	0.50
WHO QOF BREF mes 2	6.97	0.04**
BAI basal	0.00	0.95
BAI mes 2	2.28	0.18
HADSa basal	1.36	0.29
HADSa mes 2	11.88	0.01**
HADS d basal	3.38	0.12
HADS d mes 2	2.24	0.19
CNE basal	6.61	0.04**
CNE mes 2	8.45	0.03**

Nota: Niveles de significancia estadística: * $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$.

Tabla 5. Prueba de muestras independientes: Prueba de Levene de igualdad de varianzas. (BDI-II: Escala de Beck de Depresión, BAI: Escala de Beck de Ansiedad, HADSa: Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión - ansiedad, HADS d: Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión - depresión, WHO QOF BREF: Escala breve de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, CNE: Crisis no epilépticas).

Tabla 6.

Prueba t para diferencia de medias

Variables	Se asumen varianzas iguales	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
							Inferior	Superior
BDI-II: basal	Sí	-0.09	6	0.93	-0.80	9.06	-22.96	21.36
	No	-0.10	5.6	0.93	-0.80	8.21	-21.19	19.59
BDI-II mes 2	Sí	-0.36	6	0.73	-4.60	12.83	-35.99	26.79
	No	-0.44	5.7	0.68	-4.60	10.56	-30.67	21.47
WHO QOF BREF basal	Sí	-0.31	6	0.77	-1.80	5.88	-16.19	12.59
	No	-0.27	2.9	0.81	-1.80	6.73	-23.53	19.93
WHO QOF BREF mes 2	Sí	-1.50	6	0.19	-35.73	23.84	-94.07	22.60
	No	-1.88	5.3	0.12	-35.73	19.00	-83.73	12.26
BAI basal	Sí	-1.10	6	0.31	-14.53	13.22	-46.89	17.83
	No	-1.09	4.2	0.33	-14.53	13.34	-50.82	21.75
BAI mes 2	Sí	0.34	6	0.74	4.33	12.60	-26.48	35.15
	No	0.44	4.9	0.68	4.33	9.86	-21.07	29.74
HADSa basal	Sí	-1.01	6	0.35	-1.67	1.65	-5.71	2.37
	No	-0.89	3.0	0.44	-1.67	1.87	-7.56	4.23
HADSa mes 2	Sí	-1.47	6	0.19	-2.60	1.77	-6.93	1.79
	No	-1.84	5.3	0.12	-2.60	1.41	-6.16	0.96
HADSd basal	Sí	0	6	1	0.00	1.33	-3.26	3.26
	No	0	2.5	1	0.00	1.62	-5.76	5.76
HADSd mes 2	Sí	0.34	6	0.74	0.33	0.97	-2.05	2.72
	No	0.43	5.4	0.69	0.33	0.78	-1.63	2.30
CNE basal	Sí	-1.46	6	0.19	-7.48	5.12	-20.07	5.05
	No	-1.13	2.2	0.36	-7.48	6.69	-33.26	18.30
CNE mes 2	Sí	-0.42	6	0.69	-1.29	3.18	-8.90	6.31
	No	-0.51	5.7	0.63	-1.29	2.55	-7.60	5.02

Nota: Niveles de significancia estadística: *p<.1, **p<.05, ***p<.01.

Tabla 6. Prueba t para diferencia de medias (BDI-II: Escala de Beck de Depresión, BAI: Escala de Beck de Ansiedad, HADSa: Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión - ansiedad, HADS d: Escala Hospitalaria de Ansiedad y de Depresión - depresión, WHO QOF BREF: Escala breve de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, CNE: Crisis no epilépticas).

Tabla 7.

Pruebas de efectos inter-sujetos

Medida: Crisis Semanales

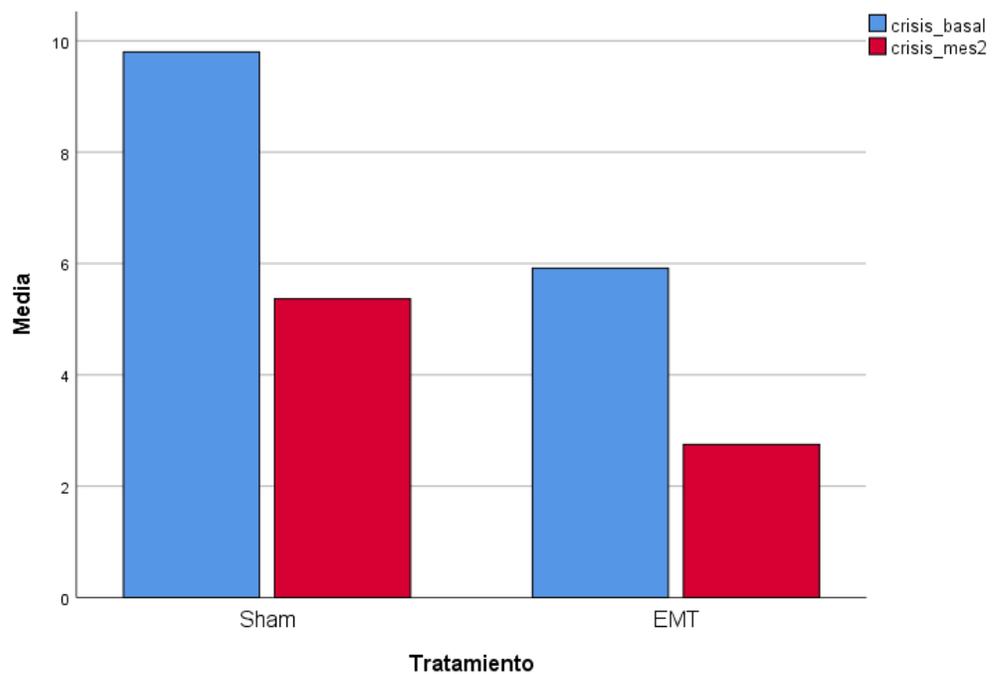
Variable transformada: Promedio

Origen	Tipo IV de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Intersección	1080	1	1079.8	9.9 1	0.02 **	1
Tratamiento	109.4	1	109.39	1.0 0	0.36	0
Error	654	6	109			

Nota: Niveles de significancia estadística: *p<.1, **p<.05, ***p<.01.

Tabla 7. Prueba de efectos inter-sujetos. Por tratamiento se entiende la variabilidad entre grupos del número de crisis no epilépticas relacionadas con los cuatro momentos en los que se realizó la medición. Por Error se entiende la variabilidad residual o no explicada por el modelo.

Gráfica 2.



Gráfica 2. En esta gráfica se muestra la frecuencia de crisis que presentó el grupo que recibió EMT y el grupo Sham del estudio durante el periodo basal y al mes 2 de recibir el tratamiento tradicional o el tratamiento con EMT (EMT: Estimulación magnética transcraneal, Sham: estimulación simulada - grupo control).

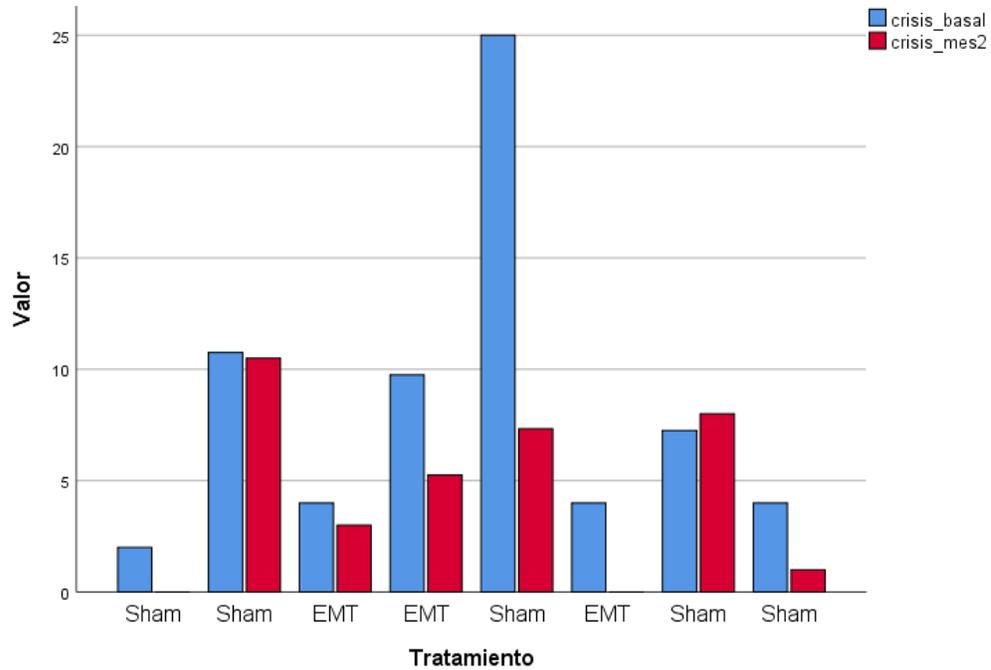
Tabla 8.***Pruebas de efectos intra-sujetos***

Medida: Crisis Semanales

	Origen	Tipo IV de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
factor1	Esfericidad asumida	61.54	3	21	2	0.14	0
	Greenhouse-Geisser	61.54	1.2	51	2	0.2	0
	Huynh-Feldt	61.54	1.6	39	2	0.18	0
	Límite inferior	61.54	1	62	2	0.2	0
factor1 * Tratamiento	Esfericidad asumida	4.00	3	1.3	0	0.94	0
	Greenhouse-Geisser	4.00	1.2	3.3	0	0.77	0
	Huynh-Feldt	4.00	1.6	2.5	0	0.83	0
	Límite inferior	4.00	1	4	0	0.73	0
Error(factor1)	Esfericidad asumida	179.58	18	10			
	Greenhouse-Geisser	179.58	7.2	25			
	Huynh-Feldt	179.58	9.6	19			
	Límite inferior	179.58	6	30			

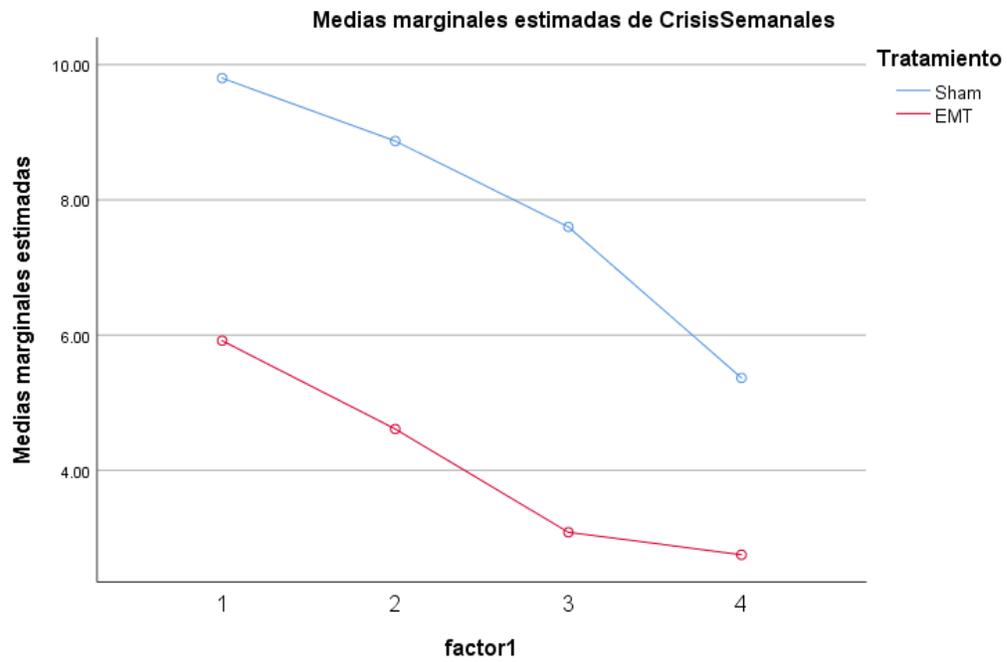
Nota: Niveles de significancia estadística: * $p < .1$, ** $p < .05$, *** $p < .01$.**Tabla 8. Pruebas de efectos intra-sujetos**

Gráfica 3.



Gráfica 3. Aquí se mide la frecuencia de crisis que presentó cada una de las pacientes que formaron parte del estudio durante el periodo basal y al mes 2 de tratamiento (EMT: Estimulación magnética transcraneal, Sham: estimulación simulada - grupo control)

Gráfica 4.



Gráfica 4. Finalmente, la gráfica 4 muestra las medias marginales en relación con el factor1 de las pacientes que recibieron EMT en comparación con las que solo recibieron el tratamiento tradicional (EMT: Estimulación magnética transcranial, Sham: estimulación simulada - grupo control).

xi. Discusión

Pudimos observar que todas las pacientes participantes en el estudio presentaron una mejoría en el número de CNE, siendo mayor y más prevalente en el tiempo en aquellas que recibieron la intervención con EMT verdadera vs EMT con sham. La hipótesis nula de la Prueba de Levene asume que las varianzas poblacionales son iguales. Por tanto, se puede rechazar la hipótesis nula de que las varianzas poblacionales sean iguales para las variables BDI-II mes 2, WHO QOL BREF mes 2, HADSa mes 2, CNE basal y número de CNE mes 2, con base en diferentes niveles de significancia estadística.

La hipótesis nula de la prueba de diferencia de medias (t de student) es que no hay variación entre las medias de ambas variables. Con base en la significancia estadística, no podemos rechazar la hipótesis nula. Es decir, no podemos rechazar que la media de las variables BDI-II, WHO QOL BREF, BAI, HADSa, HADSd y número de CNE tengan una diferencia estadísticamente significativa antes y después del tratamiento.

En lo que la la Prueba de efectos inter-sujetos se refiere, el coeficiente F para la intersección es 9.907 con 1 y 6 grados de libertad, deja a su derecha una cola de probabilidad de 0.02** (significancia estadística $p < .05$). Por lo tanto, se rechazaría la hipótesis de igualdad en el promedio del número de crisis no epilépticas en los cuatro momentos analizados si se tomase en cuenta únicamente lo que respecta a la intersección; no obstante, es de relevancia inminente considerar que, al analizar las características de los pacientes de los grupos de estudio y de control, aquellos pacientes en el grupo control (estimulación Spam) tenían más CNE que los que recibieron EMT como tratamiento. Más allá de esta consideración que no puede dejarse de lado, el valor p de la intervención

propuesta como tratamiento (EMT) no es estadísticamente significativo, lo que indica que el efecto del tratamiento no fue significativo en el momento lineal. Es decir, el haber recibido EMT o estimulación Sham no influyó significativamente en el número de CNE una vez que se compararon ambos grupos.

Con base en los efectos intra-sujetos, no podemos rechazar la igualdad de medias en las variables factor1 y la interacción entre factor1 y tratamiento. No cumplen con significancia estadística en Esfericidad asumida, Greenhouse-Geisser ni Huynh-Feldt, por lo que es indiferente el procedimiento multivariado o univariado. Lo anterior implica que la intervención llevada a cabo como tratamiento, ya fuera EMT o estimulación Sham, no tuvo un efecto significativo en el modelo lineal en los 4 tiempos de medición del número de CNE, en cada grupo por separado. En la gráfica 4 se observa que tanto el grupo Sham como el grupo que recibió EMT tienen una disminución en las medias marginales conforme aumenta factor1. No obstante, las medias marginales de las pacientes que pertenecen al grupo que recibió EMT son considerablemente más bajas que aquellas que pertenecen al grupo Sham.

Fortalezas

Podemos decir que algunas de las fortalezas son que se trata de un estudio simple ciego, por lo tanto, de tal manera se disminuye el sesgo asociado a la sugestión que puede presentar el paciente en relación con si recibe tratamiento con bobina verdadera o con sham y, habiéndose observado el impacto que tiene la sugestionabilidad en pacientes con diagnóstico de TNF, en particular de CNE, podemos asumir que este no fue un factor

Una de las limitaciones principales del estudio radica en que la población estudiada fue de un tamaño reducido ($N = 8$) y en que el seguimiento de la evolución de las pacientes se llevó a cabo durante un periodo de 2 meses. Lo anterior limita la posibilidad de observar que tanto perdura en el tiempo la mejoría del TNF medido como disminución en el número de crisis. Así mismo, el que la disminución en el número de CNE no haya resultado estadísticamente significativo puede deberse a la heterogeneidad de los grupos control y de estudio respecto al número de CNE basales, como a una N muy pequeña (8 pacientes en total).

Debido a que se trata de un padecimiento poco prevalente, no se consiguió completar el tamaño de muestra planificada inicialmente, la muestra estuvo compuesta exclusivamente por mujeres y estas fueron reclutadas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, el cual es un centro especializado y de concentración de dicho padecimiento, pero al cual no tiene acceso toda la población. Por los motivos anteriores, es factible que la muestra no sea representativa de la totalidad de la población mexicana con TNF tipo CNEP, ya que no incluye a hombres, ni a personas con acceso a IMSS o ISSSTE.

Por otro lado, no se consideró la severidad de la sintomatología disociativa y el grado de estrés postraumático que las pacientes involucradas pudieran presentar, la cual es una variable que de encontrarse presente o ausente, podría tener un impacto en la mejoría o en el empeoramiento de las crisis y de presentarse en la vida de las pacientes los estímulos desencadenantes. La anterior es una variable que no controlamos.

xii. Conclusiones

En conclusión, con base en los resultados de la prueba t para diferencia de medias no podemos rechazar que la media de las variables BDI-II, WHO QOL BREF, BAI, HADSa, HADSd y número de CNE tengan una diferencia estadísticamente significativa antes y después del tratamiento. Sin embargo, no podemos descartar que la falta de variación en las medias de ambos grupos se deba al tamaño reducido de la muestra (N=8).

Asimismo, con base en la prueba de efectos inter-sujetos se rechaza la hipótesis de igualdad en el promedio del número de crisis no epilépticas en los cuatro momentos analizados. Con base en los efectos intra-sujetos, no podemos rechazar la igualdad de medias en las variables factor1 y la interacción entre factor1 y tratamiento. Adicionalmente, las medias marginales en relación con el factor1 de las pacientes que recibieron EMT en comparación con las que solo recibieron el tratamiento tradicional son considerablemente más bajas que aquellas que pertenecen al grupo Sham.

Finalmente, las ocho pacientes que participaron en el estudio presentaron una disminución en el número de CNE. A pesar de la poca significancia estadística que se observó en los análisis de diferencia de medias y ANOVA, se observó mayor y más prevalente disminución en el tiempo en aquellas que recibieron la intervención con EMT verdadera vs Estimulación con Sham. Si bien hay indicios de que la EMT puede ser un tratamiento que contribuya eficazmente al tratamiento de las CNE, es necesario reproducir este protocolo

con un mayor número de sujetos de estudio y cuidando la mayor homogeneización posible del número de CNE basales tanto en los grupos control como de estudio.

xiii. Consideraciones éticas

El proyecto se apega a las normas de ética elaboradas en Helsinki en 1964, modificadas en Fortaleza, Brasil en el 2013 y las guías de buenas prácticas clínicas en su más reciente actualización 2021. Fue sometido a evaluación por el comité de bioética del INNN en conjunto con el Departamento de Investigación Clínica siendo aceptado. En este estudio se respetaron en todo momento los principios de autonomía, justicia y beneficencia.

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo que cae dentro de la categoría de “riesgo mínimo”.

xiv. Consideraciones financieras

a. Estudio patrocinado

No se contó con ningún tipo de patrocinio.

b. Recursos económicos con los que se cuenta:

No se contó con ningún recurso económico externo al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

c. Recursos económicos por solicitar:

No se requirió solicitar ningún recurso económico adicional.

d. Análisis de costo por paciente:

No se generó ningún costo adicional a los pacientes.

xv. Cronograma

a. Duración estimada:

10 meses

b. Fecha de inicio tentativa:

01/10/2021

c. Fecha de término tentativa:

04/07/2022

Cronograma	
Actividades	Días/Mes
Elaboración de protocolo	22 Enero 2021 - 3 Marzo 2021
Recolección de datos	01 Octubre 2021- 04 Julio 2022
Análisis de información	01 Octubre 2021- 04 Julio 2022
Interpretación de resultados	04 Julio 2022 - 31 Julio 2022
<ul style="list-style-type: none"> • Conclusiones y redacción de resumen 	04 Julio 2022- 31 Julio 2022 2 Abril 2022 - 17 Abril 2022
Redacción del Informe final	04 2022 – 31 Julio 2022

xvi. Referencias

1. Hallett, M., Stone, J., & Carson, A. (2016). *Handbook of Clinical Neurology: Functional neurologic disorders* (Vol. 139) (3rd ed.). Amsterdam, Holanda: Elsevier.
2. American Psychiatric Association. (1995). *DSM-IV* (4th ed., pp. 452–57). Washington DC.
3. Rosenberg, C. (1965). Hysteria: The History of a Disease. Ilza Veith. University of Chicago Press, Chicago, 1965. 328 pp. Illus. \$7.95. *Science*, 150(3694), 330-330. doi: 10.1126/science.150.3694.330
4. Wessely, S. (1995). Approaching Hysteria: Disease and its Interpretations. *BMJ*, 310(6988), 1209-1210. doi: 10.1136/bmj.310.6988.1209^a
5. Dafotakis M, Ameli M, Vitinius F. Transcranial magnetic stimulation for psychogenic tremor- a pilot study. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2011;79:226-233
6. Van der Kruijs SJM, Bodde NMG, Vaessen MJ, et al. Functional connectivity of dissociation in patients with psychogenic non-epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(3):239-247. doi:10.1136/jnnp-2011-300776. 18.
7. Perez, D., Dworetzky, B., Dickerson, B., Leung, L., Cohn, R., Baslet, G., & Silbersweig, D. (2014). An Integrative Neurocircuit Perspective on Psychogenic Nonepileptic Seizures and Functional Movement Disorders. *Clinical EEG And Neuroscience*, 46(1), 4-15. doi: 10.1177/1550059414555905
8. Millet, B., Dondaine, T., Reymann, J., Bourguignon, A., Naudet, F., & Jaafari, N. et al. (2013). Obsessive Compulsive Disorder Networks: Positron Emission Tomography and Neuropsychology Provide New Insights. *Plos ONE*, 8(1), e53241. doi: 10.1371/journal.pone.0053241
9. Gomes, P., Brasil-Neto, J., Allam, N., & Rodrigues de Souza, E. (2012). A Randomized, Double-Blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder With Three-Month Follow-Up. *The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences*, 24(4), 437-443. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11100242
10. Mantovani, A., Simpson, H., Fallon, B., Rossi, S., & Lisanby, S. (2009). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 13(02), 217. doi: 10.1017/s1461145709990435
11. Lusicic, A., Schruers, K., Pallanti, S., & Castle, D. (2018). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive–compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, Volume 14, 1721-1736. doi: 10.2147/ndt.s121140
12. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5* (5th edition). (2014). *Reference Reviews*, 28(3), 36-37. doi: 10.1108/rr-10-2013-0256
13. Aybek, S., & Perez, D. (2022). Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ*, o64. doi: 10.1136/bmj
14. Varia I, Logue E, O'Connor C, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J* 2000;140: 367–372
15. Peterson, K., et al. (2018). Right Temporoparietal Junction Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Psychogenic Nonepileptic Seizures: A Case Series. *Psychosomatics Journal*. Academy of Consultation-Liaison Psychiatry. Elsevier.
16. Benbadis SR, Hauser WA, An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2000;9(4) 280-1.
17. Blumberger, D.M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K.E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., Knyahnytska, Y., Kennedy, S.H., Lam, R.W., Daskalakis, Z.J., Downar, J., 2018. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 391, 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2).

18. Parain D, Chastan N. Large-field repetitive transcranial magnetic stimulation with circular coil in the treatment of functional neurological symptoms. *Neurophysiol Clin / Clin Neurophysiol.* 2014;44(4):425-431. doi:10.1016/j.neucli.2014.04.004.
19. Carson A, Lehn A. Epidemiology. In: Hallett M, Stone J, Carson A (eds). *Handbook of clinical neurology: Vol. 139: Functional neurologic disorders.* Elsevier, 2016: 47 - 60.

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ensayo Clínico Controlado de Estimulación Magnética Transcraneal contra Tratamiento convencional para el tratamiento del Trastorno Neurológico Funcional de Crisis No Epilépticas: Un estudio Piloto

Este consentimiento informado va dirigido a personas que cuenten con el diagnóstico de Crisis no epilépticas y que deseen intentar como tratamiento la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). El presente proyecto está a cargo del **Dr. Daniel Crail Meléndez**, investigador principal, y médico adscrito al servicio de Neuropsiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Como Co-investigadoras, **Dra. Paulina Melgoza Hernández** R3 de Psiquiatría del INNN MVS y **Claudia Orelli Ruiz Rodríguez**, egresada de la Universidad de Monterrey y actualmente pasante del servicio social en Investigación en dicho Instituto.

Nos encontramos investigando la efectividad de la EMT sobre la frecuencia de las crisis no epilépticas y la mejoría en la calidad de vida en estos pacientes, en comparación con el tratamiento farmacológico habitual. A continuación, le vamos a proporcionar la información necesaria con respecto a este proyecto de investigación y a invitarle a participar en él. Si tiene alguna duda, siéntase libre de realizar las preguntas que desee y con mucho gusto se las responderemos.

PROPÓSITO GENERAL

Determinar la eficacia del tratamiento con EMT en el trastorno neurológico funcional de tipo convulsivo (crisis no epilépticas psicógenas) comparándola con el tratamiento médico habitual con ISRSs.

COMPROMISOS DEL PARTICIPANTE

En caso de aceptar participar: realizar todas las pruebas psicométricas, cumplir con el tratamiento farmacológico establecido por su médico tratante, acudir a las sesiones de EMT durante 3 meses y llevar un registro de la frecuencia de las convulsiones en el mes previo al tratamiento con EMT, durante los 3 meses de tratamiento y los 3 meses posteriores al tratamiento y reportarlo a los médicos investigadores.

Motivos para desarrollar este estudio

Las crisis no epilépticas psicógenas (CNEP) son una enfermedad de difícil diagnóstico, con un largo lapso entre la primera convulsión y el diagnóstico definitivo, el cual suele ser por exclusión. Asimismo, son una entidad poco conocida por la población en general y estigmatizada por la comunidad médica/científica a pesar de tener un gran impacto a nivel individual y a nivel socioeconómico/sector salud. Muchos recursos económicos son utilizados para el abordaje diagnóstico y el tratamiento de otras enfermedades como, por ejemplo, la epilepsia, debido al retraso en el diagnóstico de CNEP. La dificultad en su diagnóstico radica en la falta de información sobre dicha patología y en su similitud con otras enfermedades, recordando que las CNEP corresponden a un fenómeno de tipo convulsivo, que puede incluir cambios abruptos en el comportamiento o la consciencia; pero que no presenta anomalías epileptiformes en el EEG. 5-20% de los pacientes admitidos a unidades de epilepsia son diagnosticados con CNEP y 20-30% de los que inicialmente su actividad convulsiva es considerada “epilepsia intratable” son eventualmente diagnosticados con CNEP. Estas

estadísticas hacen de CNEP una entidad tan común y físicamente restrictiva como la enfermedad de Parkinson, pero causante de un mayor impacto en la salud mental y en la calidad de vida. A pesar de la poca bibliografía que existe al respecto se ha logrado estimar una prevalencia entre 2 y 33 /100.000 (0,002 - 0,033%), siendo la incidencia anual de CNEP algo relativamente más fácil de estudiar y recientemente ha sido determinada en 4.09/100.000 en un estudio realizado en el Reino Unido

Asimismo, existe una alta prevalencia de comorbilidades psiquiátricas entre los pacientes con CNEP, incluyendo cambios en el estado de ánimo, ansiedad, desregulación emocional, otros trastornos disociativos, trauma psicológico y antecedentes de abuso. Entidades que por sí solas también tienen una alta prevalencia en la sociedad, y que de acuerdo con algunas investigaciones confieren factores de riesgo importantes para el desarrollo de CNEP.

Los pacientes diagnosticados con CNEP tienen un radio de mortalidad estandarizado 2.5 veces superior al de la población en general, presentando defunciones a una tasa comparable a la de los pacientes con epilepsia resistente a medicamentos. Estos datos revelan la importancia de un diagnóstico rápido, de la identificación de los factores de riesgo y de la aplicación de estrategias adecuadas para prevenir posibles muertes evitables.

Por ende, en el presente estudio se propone investigar si el protocolo de EMT de alta frecuencia (10 Hz) en 30 sesiones sobre la unión temporo-parietal derecha sobreañadido al tratamiento habitual con ISRSs tiene una eficacia superior a la del tratamiento habitual con ISRSs por sí solo en pacientes con CNEP. La eficacia se medirá de acuerdo a la frecuencia de las crisis no epilépticas mensuales y a la calidad de vida de los pacientes.

Metodología del estudio

Los pacientes serán asignados aleatoriamente (mediante el método de aleatorización en bloque) a los grupos de EMT activa (10 pacientes) y de EMT simulada (sham) (10 pacientes), será un estudio simple ciego, es decir, los pacientes no sabrán a qué grupo pertenecen, para evitar sesgos en los resultados por efecto placebo. Por lo que al aceptar participar en este estudio se acepta la posibilidad de pertenecer a cualquiera de los dos grupos, reconociendo que esto no confiere un peligro para la salud del paciente ya que en ningún momento se suspenderá el tratamiento farmacológico habitual.

Confidencialidad

Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recabemos se mantendrá confidencial y solamente los investigadores tendrán acceso a la misma.

Si tiene cualquier duda o pregunta podrá realizarla ahora o más adelante, incluso después de haberse iniciado el estudio. Para este fin, ponemos a su disposición los teléfonos de contacto de los investigadores: DR. DANIEL CRAIL MELÉNDEZ (55 5606 3822 Ext. 1037) PAULINA MELGOZA HERNÁNDEZ (...), CLAUDIA ORELLI RUIZ RODRÍGUEZ (.....).

Nombre del participante:

Correo electrónico y teléfono:

Firma: _____

Fecha: _____

Nombre del investigador:

I n s t i t u c i ó n :

Firma: _____

Fecha: _____

Nombre y firma del primer testigo Fecha (Dirección y relación con el participante):

Nombre y firma del segundo testigo Fecha (Dirección y relación con el participante):

Grupo control: _____ **Grupo de estudio:** _____

REGISTRO DE CONVULSIONES

Instrucciones: Los padres deben usar este formulario para registrar la actividad convulsiva de su hijo. Sus anotaciones ayudarán a su enfermera y su doctor en el tratamiento posterior de su hijo.

Fecha	Hora en que la convulsión comenzo	Hora en que la convulsión termino	¿ A quién se le avisó?	Describe la convulsión	¿Hubo alguna intervención?

Apexo 2