

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL DE LA CIUDAD DE MÉXICO**



TESIS:

Estudio piloto de la eficacia de la estimulación eléctrica anodal (a-tDCS) en pacientes adolescentes con depresión mayor.

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:**

Joaquín Olalde Carreté.

ASESOR METODOLÓGICO:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Patricia Zavaleta Ramírez'.

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez.

ASESOR TEÓRICO:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Gerardo Peña Ordieres'.

Dr. Gerardo Peña Ordieres.

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2022



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.

HOJA DE DATOS

Nombre del Alumno autor del trabajo de Tesis:

Joaquín Olalde Carreté

Correo electrónico: drolaldec@gmail.com

Nombre del asesor metodológico:

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez

Correo electrónico: zavaletarp@gmail.com

Institución donde labora: Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”

Nombre del asesor teórico:

Dr. Gerardo Peña Ordieres

Correo electrónico: psiq.gerardopo@gmail.com

Institución donde labora: Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”

RESUMEN

Antecedentes: El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en población pediátrica y adolescentes tiene una alta prevalencia en nuestro país y a nivel global- Estudios clínicos previos con estimulación eléctrica transcraneal a-tDCS anodal (a-tDCS) en adultos han mostrado eficacia en el tratamiento del TDM, sin embargo, no ha sido evaluada la eficacia en niños ni adolescentes con TDM. **Objetivos:** Determinar si el tratamiento con fluoxetina) + a-tDCS en pacientes de 10 a 17 años con TDM unipolar reduce los síntomas depresivos. **Métodos:** estudio cuasiexperimental, de series temporales de medidas repetidas. Se evaluó como principal desenlace los cambios en el puntaje del Inventario de Depresión en niños con respecto a la basal y hasta las 12 semanas de tratamiento; así como en el mes 2 y 3 de seguimiento. **Resultados:** La aplicación de a-tDCS en corteza prefrontal en combinación con fluoxetina disminuyó significativamente los puntajes en el inventario de depresión en niños entre el puntaje basal y después de 10 sesiones diarias de aplicación de la a-tDCS ($md_{t_0}=27$, rango=16, $md_{t_1}=21$ rango=22, $Z=-1.94$, $p=.051$); esta reducción se mantuvo durante la aplicación de 10 sesiones semanales de a-tDCS ($p<0.05$), excepto en el t4 ($p=0.91$). Los participantes continuaron con reducción de síntomas durante el primer ($p=0.18$) y segundo mes de concluir la intervención ($p=0.18$). **Conclusiones:** Nuestros resultados proporcionan evidencia inicial del efecto de la a-tDCS en los síntomas depresivos en adolescentes, sin embargo se requiere seguir realizando estudios con mayor rigurosidad metodológica. **Términos MeSH:** ETCD, Depresión, Adolescentes.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	9
<i>Objetivo general.</i>	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
<i>Diseño de estudio</i>	10
<i>Reclutamiento:</i>	11
<i>Criterios de inclusión</i>	11
<i>Criterios de exclusión</i>	11
<i>Criterios de eliminación</i>	13
<i>Variables</i>	13
<i>Procedimiento</i>	14
<i>Cronograma de Actividades</i>	16
<i>Instrumentos de medición:</i>	17
<i>Análisis estadístico:</i>	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES	29
RECOMENDACIONES.....	29
REFERENCIAS.....	29
ANEXOS	51

INTRODUCCIÓN.

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en población pediátrica tiene una alta prevalencia en México y a nivel global, siendo incrementada significativamente durante la pandemia por el virus SARS-CoV-2. Además de que existe una elevada tasa de refractariedad a las terapias disponibles (30%) así como efectos adversos y eficacia limitada (20-40%). Recurrencias son frecuentes, por lo que nuevos tratamientos eficaces y seguros son necesarios. Estudios clínicos previos con estimulación eléctrica transcraneal a-tDCS anodal (a-tDCS) en adultos han mostrado eficacia en el tratamiento del TDM, sin embargo, no ha sido evaluada la eficacia en niños ni adolescentes con TDM. A partir de la pandemia por COVID-19, la FDA ha aprobado una excepción de la a-tDCS como dispositivo de investigación para el manejo urgente de pacientes con TDM. Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia del tratamiento estándar + a-tDCS en pacientes de 10 a 17 años con TDM unipolar, así como la identificación de efectos adversos por la misma.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología mundial del Trastorno Depresivo Mayor de fuentes internacionales en niños y adolescentes.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una condición crónica que afecta a 4.4% de la población mundial y afecta severamente a millones de personas¹. Se ha descrito que el TDM es el segundo trastorno mental más frecuente en los niños, con una prevalencia en la población general de 0.4% a 8.3% en adolescentes y 2.5% en niños². La mayoría de los estudios reportan que aproximadamente 1 a 2% de los niños en etapa prepuberal y 5% de los adolescentes experimentan depresión clínicamente significativa en algún punto de su vida³. En un estudio comunitario de niños sin depresión que fueron evaluados inicialmente entre las edades de 9 y 13 años, más del 7% de los niños y casi el 12% de las niñas desarrollaron un trastorno depresivo a la edad de 16 años⁴. A la edad de los 13 años, la incidencia anual es de 1 al 2%, mientras que a los 15 años la incidencia anual total es de 3 al 7%. Se estima que aproximadamente el 28% de los adolescentes habrán tenido al menos un episodio depresivo mayor a la edad de los 19 años⁵.

Una revisión de la depresión en la infancia y la adolescencia informó que la prevalencia de la depresión en entornos comunitarios es de 0.4% a 2.5% en niños y 0.4% a 8.3% en adolescentes⁶. En un estudio comunitario reciente de niños sin depresión que fueron evaluados inicialmente entre las edades de 9 y 13 años, más del 7% de los niños y casi el 12% de las niñas desarrollaron un trastorno depresivo a la edad de 16 años⁴.

Los cambios relacionados a la pubertad dentro de los dominios biológicos, psicológicos y sociales marcan un período crítico en el desarrollo cerebral. En particular la maduración del área prefrontal juega un rol crítico en la función cognitiva y en la regulación emocional. Todos estos cambios se asocian con una mayor vulnerabilidad para presentar trastornos de la salud mental, que puede llevar a problemas persistentes en la etapa adulta⁷. La aparición de la depresión durante la adolescencia aumenta la probabilidad de que se produzcan episodios futuros (60%) y de que se desarrolle un curso crónico y recurrente de TDM en la vida adulta.

A pesar de la elevada prevalencia acumulativa del 50.1% registrada en el Early Developmental Stages of Psychopathology Study (EDSP) por Lieb y colaboradores (2000), la atención a la salud mental en los adolescentes es aún menor que la atención en niños; esto debido a que generalmente los niños son llevados regularmente a chequeos con sus médicos o, de igual forma, cuando surge algún problema relacionado a la salud y desarrollo se suele notificar a los padres por parte de la escuela. Por otro lado, para los adolescentes el acceso a la salud resulta ser un problema al depender económicamente y del consentimiento de los padres, además de no asistir a revisiones médicas con regularidad.

Epidemiología del Trastorno Depresivo Mayor en adolescentes en México.

La Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP) en México reportó que aproximadamente 8.4% de la población sufre o ha sufrido en algún momento de su vida algún tipo de enfermedad o trastorno mental⁸. La edad de inicio de la mayoría de los trastornos psiquiátricos en mexicanos se ubica en las primeras décadas de la vida; 50% de los adultos que han sufrido un trastorno mental lo padecieron antes de cumplir 21 años⁹. Cuando los trastornos depresivos se presentan antes de los

18 años, el curso de la enfermedad es más crónico y de mayor duración¹⁰. Estudios con población adolescente muestran que, entre los trastornos más frecuentes en esa etapa de la vida, se encuentran los depresivos; 7.8% de los jóvenes cumplieron con los criterios diagnósticos de depresión mayor y 0.8% con aquéllos de distimia.

Bases fisiopatológicas del Trastorno Depresivo Mayor

Se piensa que el glutamato tiene un rol importante en la ansiedad, la excitación e hipervigilancia, el cual inhibe importantes factores de crecimiento, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), cambios que también pueden llevar al TDM. La disfunción glutamatérgica y GABAérgica en los trastornos afectivos ha sido de gran interés en los últimos años, evidenciada por estudios clínicos de neuroimagen en pacientes con TDM, estudios en animales de estrés, papel de glucocorticoides en la regulación glutamatérgica secundaria al estrés y estudios sobre la acción de antidepresivos en estos sistemas¹⁶. El sistema monoaminérgico se ve alterado por la presencia de citoquinas proinflamatorias que actúan directamente sobre los sistemas neuronales y el sistema glial. Alterando de esta forma la transmisión sináptica neuronal y secundariamente la neurogénesis, teniendo un impacto en el desarrollo neuronal, dendrítico y sináptico en regiones clave de la regulación afectiva. Se han encontrado niveles elevados de estas citocinas con una mayor expresión de genes asociados con la inflamación y menor expresión de genes neuro protectores, así como aumento en el estrés oxidativo regional¹¹. El modelo de patología por estrés crónico plantea que el trauma y los estresores repetidos conllevan a una remodelación sináptica amplia en diferentes regiones cerebrales que se traduce a una reducción sináptica en estructuras cerebrales en la CPF y el hipocampo, así como un aumento en la conectividad sináptica en otras estructuras como la amígdala y el núcleo accumbens¹². Se ha demostrado que en la CPF en personas con TDM existe una hipo conectividad sináptica neuronal, reducción de la plasticidad sináptica, disminución de la longitud y arborización dendrítica y fortaleza sináptica. Se ha observado que el tratamiento con antidepresivos favorece el aumento volumétrico de dichas áreas. Los cambios neuronales son reflejados en estudios de conectividad funcional que muestran un

incremento en la actividad de la red neuronal por default (consistente con la rumiación e introspección depresivas), así como una disminución en la actividad de la red de saliencia y la red ejecutiva central¹³. Es conocido que dentro de la fisiopatología del TDM en niños y adolescentes existe una depleción de neurotransmisores monoaminérgicos, además de una disminución de la transducción del gen que codifica el BDNF, este factor es vital para mantener la viabilidad neuronal, lo cual puede llevar a una atrofia y posible apoptosis de neuronas vulnerables en el hipocampo y otras áreas cerebrales¹⁴. La a-tDCS repetitiva induce la migración celular, así como la orientación de las células (dirección del cono de crecimiento), la diferenciación y el metabolismo, cuyas respuestas varían según los tipos de células, respuestas sostenibles en forma de una plasticidad similar a la de la potenciación a largo plazo (LTP) o la depresión a largo plazo (LTD)¹⁷, a través de la activación del receptor de tropomiosina-cinasa B (TrkB), el principal receptor del BDNF¹⁸. Además, los estudios in vitro han mostrado que una corriente pequeña anodal sobre la región CPF disminuye el número total de ramas neuríticas¹⁷. Se desconoce los efectos de la a-tDCS en la plasticidad cerebral en niños y adolescentes, no obstante, pero su seguridad ha sido comprobada en esta población especial^{27,156,154}. Una revisión de 11 estudios en adultos jóvenes y viejos mostró que múltiples sesiones de a-tDCS pueden restablecer funciones cognitivas y motoras afectadas¹²¹.

Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor.

La guía de la American Academy of Children and Adolescent Psychiatry (AACAP) en los Estados Unidos recomienda diferentes intervenciones según la gravedad de los síntomas. La guía clínica del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" establece un manejo integral de la depresión en niños y adolescentes, donde similar a otros algoritmos de tratamiento, tras una prevención y detección oportuna el paciente entra en un esquema de tratamiento por etapas basadas en el porcentaje de reducción de los síntomas, pasando por la monoterapia a base de Fluoxetina en la etapa 1, el cambio por otro ISRS en la etapa 2, el tratamiento con fármacos potenciadores como el Litio, Bupropión y Mirtazapina en la etapa 3 y una cuarta

etapa con el uso de otro antidepresivo o terapia electroconvulsiva¹⁴⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Trastorno Depresivo Mayor en población pediátrica tiene una alta prevalencia en México y a nivel global, existe además una elevada tasa de refractariedad a las terapias disponibles, así como efectos adversos y eficacia limitada. Las recurrencias son frecuentes, por lo que nuevos tratamientos eficaces y seguros son necesarios. Estudios clínicos previos con estimulación eléctrica transcraneal a-tDCS anodal (a-tDCS) en adultos han mostrado eficacia en el tratamiento del TDM, sin embargo, no ha sido evaluada la eficacia en niños ni adolescentes con TDM.

¿La severidad de los síntomas depresivos se reducen después del tratamiento de a-tDCS en combinación con fluoxetina?

JUSTIFICACIÓN.

El tratamiento de los trastornos depresivos es desafiante debido a la falta actual de medicamentos completamente efectivos y que tengan efectos adversos menores en esta población vulnerable, por lo tanto, es necesario continuar explorando nuevos tratamientos con sólido fundamento científico. Se ha sugerido que la a-tDCS puede ser efectiva, sin embargo, se necesitan más ensayos con un tratamiento protocolizado para demostrar la eficacia, seguridad y generalización de la intervención en población adolescente.

HIPÓTESIS.

Ho: la severidad de los síntomas depresivos después del tratamiento con a-tDCS en combinación con fluoxetina no será menor después de 10 sesiones de tratamiento, ni un mes después del tratamiento.

Ha: la severidad de los síntomas depresivos después del tratamiento con a-tDCS en combinación con fluoxetina será menor después de 10 sesiones de tratamiento y un mes después del tratamiento.

OBJETIVO

Objetivo general.

Analizar el cambio en el puntaje de la escala CDI en pacientes de 10 a 17 años con TDM después de 10 sesiones diarias de administración de a-tDCS + fluoxetina y después de 10 sesiones administradas semanalmente.

Objetivos específicos.

Comparar las diferencias de medias entre la medición basal y después de 10 sesiones diarias de administración de a-tDCS + fluoxetina.

Comparar las diferencias de medias entre la medición basal y después de 10 sesiones de administración semanal de a-tDCS + fluoxetina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Originalmente este trabajo parte del estudio “Evaluación de la eficacia y seguridad de la estimulación eléctrica anodal (a-tDCS) en pacientes adolescentes con depresión mayor”, el cual, debido a que no contó con grupo control y no hubo aleatorización ni cegamiento debido al tamaño de la muestra fue modificado a un estudio cuasiexperimental, de series temporales de medidas repetidas. Se evaluó como principal desenlace los cambios en el puntaje del Inventario de Depresión en niños (CDI) con respecto a la basal y hasta las 12 semanas de tratamiento y en el mes 2 y 3 de seguimiento.

Muestra.

Se reclutaron pacientes de 12 a 17 años con TDM de la consulta externa del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro (HPIJNN). Al ser hospital de referencia se reciben pacientes de localidades aledañas y pacientes referidos de otros estados lo que generó una población de estudio variada.

Reclutamiento:

Los pacientes fueron invitados por personal médico y/o de investigación, explicando las consideraciones éticas del protocolo, así como los beneficios a la comunidad científica que conlleva.

Por otro lado, se utilizaron carteles físicos con la información de forma sencilla y amable sobre el ensayo que fueron pegados en áreas visibles de la consulta externa.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos de entre 12 a 17 años.
- TDM diagnosticado único o recurrente por medio de la entrevista clínica K-SADS-PL.
- El episodio depresivo actual debe tener una duración menor 2 años.
- Inventario de Depresión en niños (CDI) \geq 19 puntos.
- No usar otra medicación durante los días de intervención, EXCEPTO BENZODIACEPINA (LORAZEPAM), CON DOSIS ESTABLE DURANTE EL ESTUDIO, equivalentes a 20 mg de diazepam y que permanezca con dosis estable durante el estudio.
- Capaz y dispuesto a dar su consentimiento informado tanto del padre o tutor y del participante que se encuentre en la edad de 14 a 17 años. En el grupo de edad de 12 a 13 años asentamiento del paciente y consentimiento del padre o tutor legal.

Criterios de exclusión

- Antecedente cirugía de cráneo.
- Trauma de cráneo reciente (6 meses), incluye contusión.
- Consumo de medicamentos estimulantes del sistema nervioso.
- Infecciones del sistema respiratorio.

- Presencia de una condición clínica o anomalía que, a opinión del investigador, comprometan la seguridad del paciente o la calidad de los datos.
- Condición médica coexistente en descontrol, epilepsia, trastornos cerebrales progresivos, enfermedades sistémicas graves, enfermedad cardíaca, enfermedad crónica de la piel o piel dañada en el cuero cabelludo que podría interferir con la estimulación a-tDCS.
- Familiares inmediatos de los investigadores o personal directamente relacionado con el estudio.
- Cualquier implante de metal craneal (excluyendo empastes dentales y placas de titanio) o dispositivos médicos.
- Familiares inmediatos de los investigadores o personal directamente relacionado con el estudio.
- Riesgo suicida evaluado a través de C-SSRS.
- Depresión resistente a tratamiento con más de 4 fármacos bien indicados en el episodio actual.
- Otro trastorno psiquiátrico relevante de acuerdo al DSM 5 (excepto, trastorno de ansiedad generalizado, fobia específica, o trastorno de ansiedad por separación, trastorno por déficit de atención e hiperactividad).
- Tratamientos previos con a-tDCS por otra patología distinta al trastorno depresivo mayor.
- Trastorno del desarrollo intelectual documentada previamente o por evaluación clínica que cumpla el criterio de CIE-F79.
- Antecedentes de convulsiones no provocadas, trastornos convulsivos, antecedentes de convulsiones febriles, antecedentes familiares de epilepsia o tumor cerebral.
- Embarazo.

- Contraindicaciones o historial de reacciones adversas moderadas a severas a fluoxetina.
- Historia de Trastorno bipolar o síntomas de manía actuales evaluados a través de K-SADS-PL-5.
- Tratamiento con terapia electroconvulsiva concomitante y en los últimos 12 meses.

Criterios de eliminación

- Interrupción del 50% de las aplicaciones de a-tDCS agendadas.
- Aparición de ideación suicida activa.
- Psicosis activa.
- Aparición de síntomas de manía.
- Embarazo durante el estudio.

Variables

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Medida	Tipo de variable Independiente / dependiente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona hasta el momento de realizar el estudio.	Edad cumplida en años al momento del estudio	Años	Dependiente Cuantitativa discreta
Sexo	Condición orgánica de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Femenino: perteneciente o relativo a la mujer. Masculino: perteneciente o relativo al	Masculino/Femenino	Dependiente Cualitativa dicotómica

		hombre.		
Características clínicas de la depresión	Conjunto de síntomas de predominio afectivo depresivo	TDM diagnosticado por medio de la entrevista clínica con base en la Entrevista de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para escolares – versión actual y de por vida, K-SADS-PL	Presente/Ausente	Dependiente Cualitativa nominal
Severidad de depresión	Número de síntomas de predominio afectivo depresivo	Puntaje de severidad obtenido a través del CDI. A mayor puntaje, mayor severidad de los síntomas	Numérica	Dependiente Cuantitativa continua

Procedimiento

La fase activa del estudio incluyó un total de 10 sesiones, administradas diariamente de lunes a viernes (fase intensiva), con una duración de 30 minutos, y en la fase de seguimiento recibieron una sesión semanal de a-tDCS durante 12 semanas. Se aplicó el instrumento CDI cada 2 semanas. Los participantes fueron seguidos durante el estudio 2 meses después de concluir la intervención con a-tDCS.

Previo al desarrollo del estudio se dio una completa capacitación al personal clínico que estuvo involucrado en el reclutamiento, abordaje e intervención del paciente haciendo énfasis en las cuestiones éticas, técnicas y de manejo de datos. Por otro lado, siempre hubo un soporte metodológico conforme el estudio avanzó lo que

garantizó el correcto funcionamiento y desarrollo de este.

Todas las intervenciones fueron monitoreadas y evaluadas por médicos especialistas en psiquiatría y/o neurología. Las intervenciones fueron desarrolladas en el Departamento de Neurofisiología Clínica del INNN y/o en consultorios asignados específicamente para este estudio clínico en el HPIJNN.

Intervención con a-tDCS: El amperaje, disposición y número de electrodos del protocolo de a-tDCS seleccionado fue el típico realizado en los múltiples ensayos clínicos de a-tDCS, incluyendo los usados en población pediátrica. La a-tDCS estimulador® (Kowloon, Hong Kong) es un sistema alámbrico portátil que se utilizó para aplicar la terapia experimental. La estimulación anodal se aplicó sobre (F3) de acuerdo con el sistema internacional 10/20 y el cátodo se colocó en la posición contralateral (F4). La intensidad fue de 2 mA durante e inmediatamente después de la aplicación de la a-tDCS, con una rampa de ascenso al inicio y una rampa de descenso al final. Posterior a la aplicación de la terapia, el paciente fue interrogado para describir efectos adversos relacionados con administración de la terapia y se aplicó la clinimetría. El tiempo de la terapia fue de 30 minutos cada sesión, con un total de 20 sesiones. Las primeras 10 sesiones fueron diariamente, exceptuando los fines de semana, y las 10 sesiones restantes fueron una sesión a la semana, hasta la semana 12. El entrenamiento en la administración de a-tDCS fue proporcionado por el Dr. Daniel San Juan Orta quien tiene la experiencia en la técnica de a-tDCS y ha conducido tratamiento en ensayos de tratamiento de a-tDCS teniendo el entrenamiento técnico para la administración de la intervención. Durante las sesiones los participantes permanecieron despiertos y en posición sedente durante el tratamiento.

Tratamiento estándar con Fluoxetina: Todos los pacientes recibieron fluoxetina 10mg por día en las primeras 2 semanas y 20mg por día a partir de la tercera semana.

El investigador médico que administra la sesión registra la información de cada visita, incluyendo el tiempo de inicio y de término de la intervención activa de la a-tDCS, y cualquier interrupción, usando un registro de la sesión. Además, las

Divulgación de los resultados										
-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Instrumentos de medición:

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA ANODAL (a-tDCS) EN PACIENTES ADOLESCENTES CON DEPRESIÓN MAYOR									
Periodo de estudio									
Instrumentos	Inclusión Cita	Intervención		Seguimiento					MANIOBRA EXPERIMENTAL
		Días	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana	Semana	
	1	1-10	2	4	8	12	16	24	
Consentimiento /Asentimiento informado	X								1) a-tDCS + tratamiento estándar (fluoxetina)
Formato de datos demográficos	X								
K-SADS-PL	X								
CDI	X		X	X	X	X	X	X	
K-SADS-MRS	X		X	X	X	X			
C-SSRS	X		X	X	X	X			

K-SADS-PL: Entrevista de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para escolares - versión actual y de por vida.

CDI: Inventario de depresión en niños.

K-SADS-MRS: Escala de manía de K-SADS.

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating

INSTRUMENTOS CLÍNICOS

Entrevista de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para escolares - versión actual y de por vida (K-SADS-PL). Es una entrevista semiestructurada que evalúa psicopatología de manera categórica de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-V. Permite establecer la edad de inicio y/o la remisión de los síntomas en el presente y a lo largo de la vida. Se diseñó para evaluar a niños y adolescentes de entre seis y 17 años. El instrumento consta de tres secciones: 1. Entrevista introductoria que recoge datos de la historia médica, escolar, familiar, así como del funcionamiento global (C-GAS). 2. La sección de tamizaje consta de dos o tres

preguntas que evalúan síntomas clave. Las respuestas se codifican de la siguiente manera: 0=sin información, 1=ausente, 2=presente y 3=umbral. 3. La sección del suplemento diagnóstico se administra cuando cualquier síntoma de la sección de tamizaje se codifica como umbral=3 en el sumario del clínico. En México y latinoamérica fue validada por De la Peña y cols, en el 2018. La validez de constructo mostró 6 grupos diagnósticos y una confiabilidad interevaluador con valores kappa =0.77 para trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada kappa=0.70, trastorno de ansiedad por separación kappa= 0.44, trastorno de ansiedad social kappa=0.64, trastorno por déficit de atención e hiperactividad kappa=0.92. (De la Peña y cols, 2018)

Inventario de Depresión Infantil (Children Depression Inventory)

La CDI es una de las escalas autoaplicadas más utilizadas para evaluar sintomatología depresiva en población infantil y adolescente. Esta escala fue creada a partir de la Beck Depression Inventory (Beck, 1978) para ser aplicable a población escolar. La CDI consta de 27 ítems. Cada ítem se responde en una escala de tres puntos, donde 0= ausencia del síntoma, 1= síntoma moderado, y 2= síntoma severo. La puntuación total va de 0 a 54. La puntuación total de la escala se obtiene sumando cada uno de los valores atribuidos según la elección de respuesta del niño, por lo tanto, cuanto mayor es la puntuación, mayor es la intensidad de sintomatología depresiva que presenta el niño, pudiendo obtener una puntuación máxima de 54. En el 2004 se publicó la versión española (*CDI. Inventario de Depresión Infantil*, no date) (del Barrio y Carrasco, 2004). Se recomienda su uso en niños de 7 a 17 años. Kovacs estableció una puntuación bruta de 20 como punto de corte para indicar problemas de depresión. En España, este punto de corte se redujo a 19 (del Barrio & Carrasco, 2004) o a 17 (Canals *et al.*, 1995). (Canals, Martí-Henneberg, Fernández-Ballart, & Doménech, 1995)

La validación española mostró que el análisis factorial de componentes principales proporcionó 5 factores que explican el 42% de la varianza. Estos factores son: Humor Negativo, Ineficacia, Autoestima Negativa, Retraimiento Social y Pesimismo. La consistencia de la prueba, medida a través del alfa de Cronbach es de 0,81. En

cuanto a la fiabilidad test retest con un intervalo de 4 semanas es de 0,70. La validez convergente con otros instrumentos de depresión.

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS, «Escala Columbia para Evaluar el Riesgo de Suicidio»)

La C-SSRS es una entrevista semiestructurada que recoge la aparición, la gravedad y la frecuencia de la conducta y los pensamientos relacionados con el suicidio durante el período de evaluación. Por tanto, se miden 4 constructos. El primero es la gravedad (Posner *et al.*, 2011), (Al-Halabí *et al.*, 2016) de la ideación, con una subescala en la que se evaluaron 5 tipos de ideaciones de gravedad creciente con una escala ordinal de 5 puntos (de 1=deseos de morir a 5=ideación suicida con plan específico e intención). El segundo es la intensidad de la ideación, con una subescala compuesta por 5 elementos; 2 de ellos (frecuencia y duración) se evaluaron con una escala ordinal de 5 puntos (de 1 a 5) y los otros 3 (controlabilidad, disuasión y motivo de ideación) se evaluaron con una escala ordinal de 6 puntos (de 0 a 5). El tercero es la conducta suicida, con una subescala en que se evaluaron con una escala nominal tentativas reales, interrumpidas y abortadas, actos preparatorios y conducta autodestructiva no suicida. La cuarta es la letalidad de la conducta suicida, con una subescala que valora el nivel de daño médico real de la tentativa que se evalúa con una escala ordinal de 6 puntos (de 0=no hay daño físico a 5=muerte); si la letalidad real es 0, la letalidad potencial de la tentativa se clasifica según una escala ordinal de 3 puntos. El puntaje total puede ser de 2 a 25, siendo el 25 de mayor riesgo. Las propiedades psicométricas de la versión española en una muestra de 467 pacientes ambulatorios, mostraron una validez de constructo evaluado a través del coeficiente de Pearson entre la subescala de gravedad y la de intensidad de 0,44 ($p < 0,000$). El coeficiente de Pearson entre Conducta Grave y el ítem 3 de la escala de Hamilton de Depresión fue de 0,56 ($p < 0,000$). Para la submuestra de pacientes con tentativa de suicidio previa, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre Conducta Grave y la Escala de Intencionalidad Suicida de Beck ($r = 0,22$; $p = 0,001$). En la validez discriminante se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de C-

Grave y de C-Int entre pacientes con tentativa de suicidio y sin ella ($p < 0,000$). La puntuación de la C-Grave clasificó adecuadamente a los pacientes en función de su puntuación en el ítem 3 de la HDRS ($p < 0,009$). El análisis factorial de la C-Int identificó 2 componentes que explicaron el 55,66% de la varianza total. (Al-Halabí S, et al., 2016)

Escala de Manía de Young

La escala de Manía de Young. Es un instrumento de cuantificación de síntomas de manía que consta de 11 ítems, con 5 opciones de respuesta cada una, que reflejan a mayor puntaje mayor intensidad. Es aplicada por el clínico y se basa en el informe subjetivo del paciente durante las 48 horas previas a la evaluación, así como en la observación del comportamiento del paciente durante la entrevista. El entrevistado selecciona para cada ítem el nivel de intensidad del síntoma con una opción de 0 a 4. El rango total de la escala de 0 a 60 puntos donde puntajes más altos que indican un mayor grado de características maníacas; el puntaje mínimo para definir manía o hipomanía de nueva aparición es de 8 puntos al final de las semanas 2, 4, 8 y 12 para evaluar la manía o la hipomanía durante el ensayo clínico.

La validación al español se realizó en España en una muestra de 541 pacientes bipolares que cumplían criterios DSM-IV para episodio maníaco o hipomaníaco, procedentes de un total de 56 centros en toda España. Además, se administró la subescala de manía de la Impresión Clínica Global Modificada a fin de poder comparar los resultados con una medida estandarizada. Se analizaron la factibilidad, fiabilidad, validez interna y externa y sensibilidad al cambio. Se obtuvieron marcadores de fiabilidad. La consistencia interna fue buena, con una $\kappa = 0,88$ y de 0,76 para test-retest, así como una buena validez tanto interna como externa cuando se comparó con la Impresión Clínica Global Modificada ($p < 0,001$). El punto de corte para determinar eutimia es <7 puntos (Young & Biggs, 1970. Colom F et al., 2002).

Análisis estadístico:

Para analizar la normalidad de los datos se realizó la prueba de Shapiro-Wilk. Se encontró que los datos no se distribuyen de manera normal, por lo que se utilizaron

pruebas no paramétricas.

Para el análisis de medidas repetidas entre el puntaje basal y las mediciones de seguimiento se realizó prueba no paramétrica de Friedman, así como prueba de Wilcoxon para comparar la diferencia en las medianas entre los pares de la medición basal y cada una de las mediciones posteriores (t0-t1, t0-t2, t0-t3, t0-t4, t0-t6).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por los comités de ética en investigación (HPIJNN-CEI-DA-026-2021) e investigación (HPIJNN-CI-DA-010-2021) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez y del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro. El estudio está registrado en ClinicalTrials.Gov bajo el número de identificación NCT04780152. El comité de ética de investigación de ambas instituciones involucradas en el estudio será notificado si se realizan cambios en el protocolo de estudio. Se realizó un consentimiento informado para padres o responsables legales, y asentamiento para cada uno de los participantes, se seguirán las disposiciones internacionales y nacionales aplicables para la conducción de investigación en seres humanos. La literatura consultada y referenciada en este protocolo de investigación clínica considera a la estimulación a-tDCS segura, presentando solamente efectos adversos leves y transitorios incluyendo población pediátrica. El sujeto de investigación no recibió una retribución económica por su participación en este proyecto. Toda la información generada fue confidencial y accesible solo por lo dispuesto en la legislación vigente.

RESULTADOS.

En este estudio participaron 9 pacientes de los cuales 7 participantes completaron el estudio y son lo que se incluyen en los resultados. En la Tabla 1 se muestran la edad, sexo y escolaridad de los participantes.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes

Variable	N (%)
Sexo	
Hombre	2 (28.6%)
Mujer	5 (71.4%)
Escolaridad	
Preparatoria	2 (28.57%)
Secundaria	5 (71.42%)
Edad media (media, DE)	14.9 (1.70)
Puntaje CDI total (media, DE)	27 (5.8)

Tabla 2. Número de trastornos psiquiátricos por paciente.

	Trastorno desregulación disruptiva estado de ánimo	Trastorno depresivo mayor	Distimia	Trastorno de ansiedad por separación	Ansiedad social	Trastorno ansiedad generalizada	Trastorno obsesivo compulsivo	Trastorno estrés postraumático	Trastorno déficit de atención con hiperactividad	Trastorno negativista desafiante
Pac 1		x	x			x		x	x	
Pac 2		x	x	x				x		
Pac 3							x	x		
Pac 4		x				x			x	
Pac 5										
Pac 6	x	x	x		x	x				x
Pac 7		x								

Al realizar el análisis de varianzas entre la basal y los seguimientos la prueba de Friedman resultó estadísticamente significativa ($\chi^2=19.27$, $gl=4$, $p=0.001$), por lo anterior, se continuó con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre pares de la medición basal con las mediciones de seguimiento.

En la tabla 3 se muestran las medianas y el rango, así como el valor Z de la diferencia entre la medición basal y los tiempos de seguimiento. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el puntaje basal del CDI y después de 10 sesiones de aplicación de la a-tDCS ($md_{t_0}=27$, $rango=16$, $md_{t_1}=21$ $rango=22$, $Z=-1.94$, $p=.051$) (Figura 1)

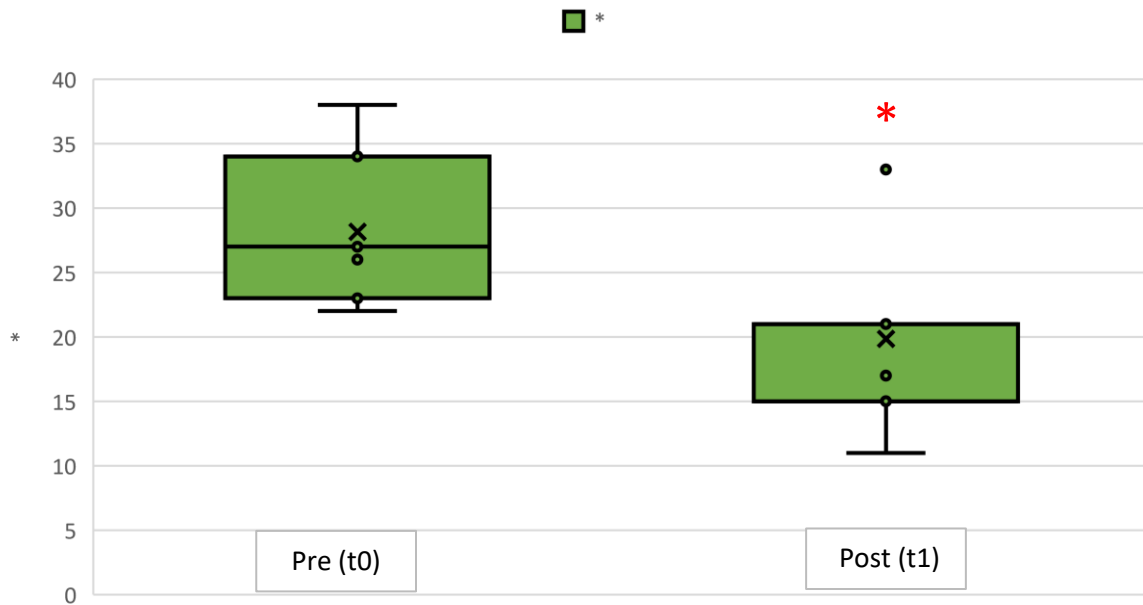
Tabla 3. Resultados de medianas y rangos de los puntajes del CDI de la basal y para cada una de los tiempos de seguimiento

	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Valor Z**	Valor p
T0 - t1	27 (16)	21 (22)	-1.94	.051*
T0 - t2	27 (16)	17 (20)	-2.36	.018*
T0 - t3	27 (16)	16 (27)	-2.19	.028*
T0 - t4	27 (16)	20 (33)	-1.69	.091
T0 - t5	27 (16)	17 (20)	-2.02	.043*
T0 - t6	27 (16)	15 (28)	-2.37	.018*
T0 - Mensual 1	27 (16)	5 (9)	-2.37	.018*
T0 - Mensual 2	27 (16)	5 (6)	-2.36	.018*

* Diferencias estadísticamente significativas y no dependientes del azar.

**Prueba de rangos con signos de Wilconxon.

Figura 1. Medianas del CDI entre la línea base y después de 10 días de tratamiento.



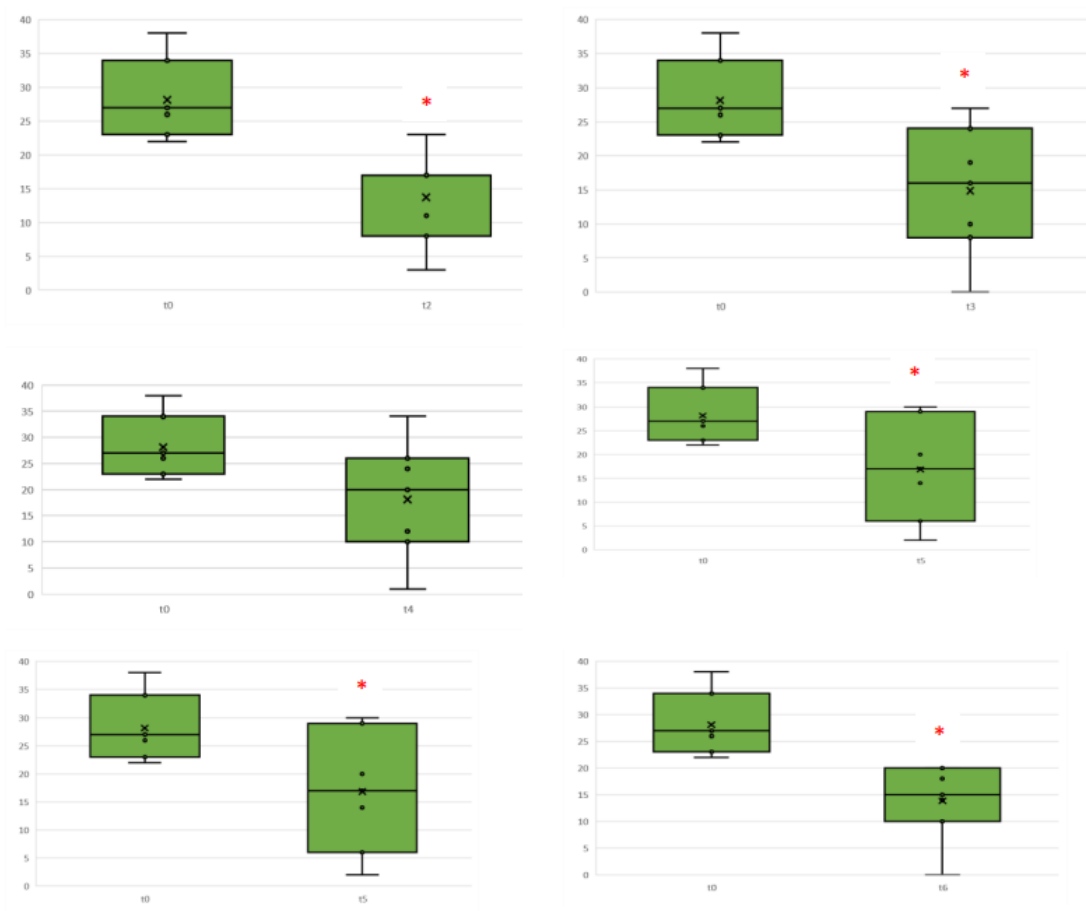
*p<0.001

Nota: **Diez sesiones de estimulación administradas de lunes a viernes + 10 mg fluoxetina

La figura 2 muestra los diagramas de caja con puntos de datos individuales del CDI entre los pares de la medición basal (t0) y los seguimientos (t0-t2, t0-t3, t0-t4, t0-t5). Se

encontró una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes del CDI entre la basal y los tiempos de seguimiento, excepto para el tiempo 4 (md_{t0}=27, rango =16, md_{t4}=20 rango=33, Z=-1.69, p=.091).

Figura 2. Medianas del CDI entre la línea base y los seguimientos.

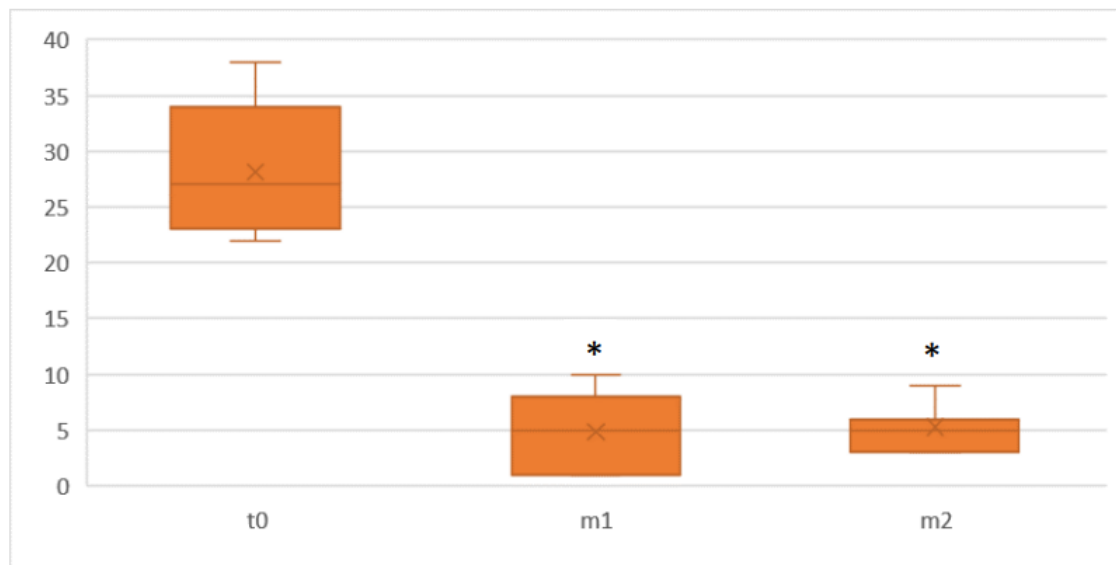


*p<0.001

Nota: Diez sesiones de estimulación administradas semanalmente + 20 mg fluoxetina

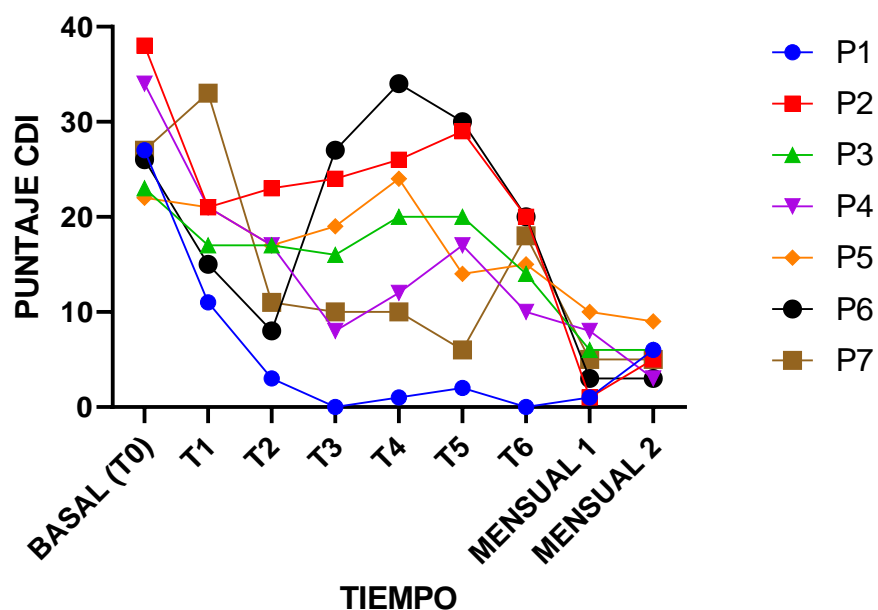
La Figura 3 muestra los diagramas de caja entre los pares de la medición basal (t0) y el seguimiento del mes 1 y el mes 2. Ambos fueron estadísticamente significativos ($md_{t0}=27$, rango =16, $md_{m1}=5$ rango=9, $Z=-2.37$, $p=.0018$; ($md_{t0}=27$, rango =16, $md_{m2}= 5$ rango= 6, $Z=-2.36$, $p=.0018$).).

Figura 3. Medianas del CDI entre la línea base y seguimientos mensuales después del tratamiento.



La figura 4 muestra el puntaje total de las evaluaciones por CDI de los participantes a lo largo del estudio; se observa como todos los participantes en el estado basal obtuvieron un puntaje mayor a 27 puntos, siendo el participante con mayor puntaje el número 2 con un total de 38 puntos. Durante la fase de tratamiento diario con a-tDCS (t0 a t1), existieron distintos comportamientos, uno en el que los participantes mostraron una disminución en la sintomatología, un participante que tuvo aumento en los síntomas y un participante que se mantuvo estable en su sintomatología por CDI durante la fase diaria del estudio. Posteriormente, durante la fase de estímulos semanales (t2 a t6), 5 de los 7 participantes continuaron con una progresión hacia la disminución en el puntaje de la escala, mientras que un participante alcanzó el puntaje 0 en su escala y uno presentó un aumento respecto a su basal.

Figura 4. Puntaje total en escala CDI de cada participante a lo largo del estudio.



DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar si existe disminución en el puntaje del CDI en pacientes con sintomatología depresiva tras haber recibido tratamiento con a-tDCS + Fluoxetina. Los resultados obtenidos, mostraron una disminución significativa al concluir la administración de 10 sesiones diarias de a-tDCS, disminución que se mantuvo durante las sesiones semanales y el seguimiento; se debe mencionar que aunque no existió grupo control para este estudio, los pacientes recibieron durante la fase diaria de estimulación 10mg de Fluoxetina al día, la cual es una dosis de inicio y no se encuentra en rango terapéutico y a pesar de esto, se observaron cambios significativos en la CDI de los participantes durante dicha fase. No obstante, se debe considerar que los participantes mantuvieron monoterapia a base de Fluoxetina durante todo el estudio. Si bien en nuestro estudio no fue posible aplicar a-tDCS sin Fluoxetina por motivos éticos, existe literatura en adultos que demuestra reducción de los síntomas depresivos entre los pacientes que reciben a-tDCS y a-tDCS simulada (Yoko, Y. 2017). Otro estudio realizado por Loo CK en el 2010 (40 participantes) utilizando dosis estables de antidepresivo no

mostró eficacia, mientras que un segundo estudio (Loo CK 2012) en 64 paciente si demostró una disminución en la escala de síntomas depresivos con un efecto moderado. La revisión sistemática de Yokoi, Y., utilizando 20 ensayos clínicos, reveló evidencia de que la a-tDCS puede ser una intervención prometedora en la depresión. Realizar estudios que examinen el efecto de a-tDCS sin antidepressivos podría proporcionar información más válida.

En nuestro conocimiento no existen estudios previos en niños y adolescentes que hayan examinado el efecto de la a-tDCS en depresión, por lo tanto nuestro estudio es relevante, no sólo por el efecto en síntomas depresivos sino porque se ha reportado que dentro de la fisiopatología del TDM en niños y adolescentes existe una depleción de neurotransmisores monoaminérgicos, además de una disminución de la transducción del gen que codifica el BDNF, este factor es vital para mantener la viabilidad neuronal, lo cual puede llevar a una atrofia y posible apoptosis de neuronas vulnerables en el hipocampo y otras áreas cerebrales especialmente durante el desarrollo cerebral ¹⁴, en el estudio de Belleau, E. L y colaboradores, se realizó una revisión de la literatura que contiene un análisis volumétrico de las reducciones en el hipocampo y la corteza prefrontal, utilizando un modelo de casos y controles, demostraron que existen distintos fenotipos que participan en el desarrollo de cambios en estas estructuras y su influencia en síntomas depresivos; estos comportamientos muestran como la fisiopatología para el TDM a pesar de contar con elementos en común puede tener distintos cursos clínicos. Como se ha demostrado previamente en estudios en población adulta, la a-tDCS repetitiva induce la migración celular, así como la orientación de las células (dirección del cono de crecimiento), la diferenciación y el metabolismo, cuyas respuestas varían según los tipos de células, a manera de respuestas sostenibles¹⁷, a través de la activación del receptor de tropomiosina-cinasa B (TrkB), el principal receptor del BDNF¹⁸. Además, los estudios in vitro han mostrado que una corriente pequeña anodal sobre la región CPF disminuye el número total de ramas neuríticas¹⁷. se ha demostrado que la a-tDCS puede tener un efecto positivo en los síntomas cognitivos y motores (Perceval G 2016).

Se determinó que durante la fase de estimulación diaria del estudio, la mayoría de los participantes mostró una disminución significativa en la sintomatología depresiva, y dejó de presentar sintomatología grave, esto es importante e incrementa el interés por aplicar nuevas intervenciones en la población estudiada ya que refleja que la intervención con a-tDCS + Fluoxetina incrementa la eficacia a corto plazo y por lo tanto, una intervención a considerar cuando existe sintomatología grave para el paciente.

Es relevante que la disminución inicial en los síntomas depresivos en las primeras 2 semanas, se mantuvo o continuó disminuyendo aunque no en la misma proporción durante la fase de seguimiento, esto denota como se describe en la guía clínica del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” que tras una prevención y detección oportuna, el paciente debe ser monitoreado en un esquema de tratamiento que incluya un seguimiento estrecho¹⁴⁰.

Durante la fase diaria (t0 a t1), existieron distintos comportamientos, uno en el que los participantes mostraron una disminución en la sintomatología, un participante que tuvo aumento en los síntomas y un participante que se mantuvo estable en su sintomatología por CDI durante la fase diaria del estudio. Posteriormente, durante la fase de seguimiento (t2 a t6), 5 de los 7 participantes continuaron con una progresión hacia la disminución en el puntaje de la escala, mientras que un participante alcanzó el puntaje 0 en su escala y uno presentó un aumento respecto a su basal, este aumento se observa en el participante 6, el cual provocó que no existiera una diferencia estadísticamente significativa en el cambio en los puntajes entre el tiempo basal (t0) y el t4. Este estudio muestra que en el total de participantes la intervención con a-tDCS + Fluoxetina fue una maniobra que reduce la sintomatología depresiva.

Por último, cabe mencionar que 7 de 9 participantes mantuvieron la adherencia durante todo el estudio, lo cual podría reflejar la tolerabilidad y aceptabilidad de la

intervención.

CONCLUSIONES

Encontramos que el tratamiento con a-tDCS en combinación con fluoxetina redujo los síntomas depresivos en los adolescentes después de 10 sesiones diarias y 10 sesiones de semanales. Esta reducción se mantuvo durante dos meses de seguimiento. Es indispensable continuar con el reclutamiento del grupo control para poder establecer la eficacia de la a-tDCS.

LIMITACIONES

1. Se encontraron limitaciones importantes en este estudio. Nuestro estudio fue un estudio piloto en el que se obtuvieron los resultados a partir de una muestra pequeña no probabilística cuyos resultados no pueden generalizarse al resto de la población.
2. No existió grupo control con estimulación simulada.

FORTALEZAS

En nuestro conocimiento este es el primer estudio que evalúa el efecto de la a-tDCS + Fluoxetina en población adolescente.

Se encontró que la adherencia de los participantes al tratamiento aplicado fue alta.

RECOMENDACIONES

1. Los hallazgos obtenidos en este estudio indican la necesidad de investigar más sobre las intervenciones con neuroestimulación.
2. Realizar un estudio que incluya análisis estadístico con ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para demostrar la eficacia y seguridad de la estimulación con corriente directa en niños y adolescentes con depresión.

.

1. REFERENCIAS

2. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.* Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (2017).
3. Ulloa-Flores, R. E. and De La Peña-Olvera, F. (2011) *Tratamiento multimodal de niños y adolescentes con depresión, Artículo original Salud Mental.*
4. Rey, Joseph M; Bella-Awusah, Tolulope T; Liu, J. (2017) 'Depresión E.1 Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP de la Sociedad Asiática de Psiquiatría Infantil y Adolescente y Profesionales Afines Conflictos de interés: No se declaran', pp. 1–41.
5. Costello, E. J. *et al.* (2003) 'Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence', *Archives of General Psychiatry.* American Medical Association, 60(8), pp. 837–844. doi: 10.1001/archpsyc.60.8.837.
6. Lewinsohn, P. M., Rohde, P. and Seeley, J. R. (1998) 'Major depressive disorder in older adolescents: Prevalence, risk factors, and clinical implications', *Clinical Psychology Review.* Elsevier Inc., 18(7), pp. 765–794. doi: 10.1016/S0272-7358(98)00010-5 .
7. Birmaher, B. *et al.* (1996) 'Childhood and adolescent depression: A review of the past 10 years. Part I', *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* Elsevier Inc., 35(11), pp. 1427–1439. doi: 10.1097/00004583-199611000-00011.
8. Paniccia, M. *et al.* (2017) 'Clinical and non-clinical depression and anxiety in young people: A scoping review on heart rate variability', *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* Elsevier B.V., pp. 1–14. doi: 10.1016/j.autneu.2017.08.008.
9. Acosta-Hernández, M. E. *et al.* (2011) 'Depresión en la infancia y adolescencia: Enfermedad de nuestro tiempo', *Archivos de Neurociencias,* 16(1), pp. 20–25

9. (Editors) Medina Mora, M.E. & Sarti Gutierrez, E.J. & Real Quintanar, T. (2015) 'La depresión y otros trastornos psiquiátricos. Documento de postura.', Colección, p. 410. Available at: nfo@cempro.org.mx (reproducción prohibida) (Accessed: 11 May 2020).
10. Rafful, C. *et al.* (2012) 'Depression, gender, and the treatment gap in Mexico', *Journal of Affective Disorders. J Affect Disord*, 138(1–2), pp. 165–169. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.040.
11. Hasler, G. (2010) 'Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians?', *World Psychiatry*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 155–161. doi: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x.
12. Corfield, E. C. *et al.* (2017) 'A continuum of genetic liability for minor and major depression', *Translational Psychiatry*. Nature Publishing Group, 7(5), p. e1131. doi: 10.1038/tp.2017.99.
13. Hamani, C. *et al.* (2011) 'The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression', *Biological Psychiatry*, pp. 301–308. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.034.
14. Belleau, E. L., Treadway, M. T. and Pizzagalli, D. A. (2019) 'The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology', *Biological Psychiatry*. Elsevier USA, pp. 443–453. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.09.031.
15. Duman, R. S. *et al.* (2016) 'Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants', *Nature Medicine*. Nature Publishing Group, pp. 238–249. doi: 10.1038/nm.4050.
16. Abdallah, C. G. *et al.* (2018) 'The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation?', *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc., pp. 148–158. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.010.

17. McCaig, C. D. *et al.* (2005) 'Controlling cell behavior electrically: Current views and future potential', *Physiological Reviews*, pp. 943–978. doi: 10.1152/physrev.00020.2004.
18. Fritsch, B. *et al.* (2010) 'Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning', *Neuron*, 66(2), pp. 198–204. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.035.
19. Al-Halabí S, Sáiz P, Burón P, Garrido M, Benabarre A, Jiménez E, Cervilla J, Navarrete MA, Díaz-Mesa E, García-Álvarez L, Muñiz J, Posner K, Oquendo MA, García-Portilla MP, Bobes J. (2016) Validation of a Spanish version of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 9, (3): 134-142
20. Alon, G., Syron, S. C. and Smith, G. V. (1998) 'Is Transcranial Electrical Stimulation (TCES) a Safe Intervention for Children with Cerebral Palsy?', *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 12(2), pp. 65–71. doi: 10.1177/154596839801200204.
21. Alonzo, A. *et al.* (2019) 'Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., 252, pp. 475–483. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.041.
22. Ardolino, G. *et al.* (2005) 'Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain', *J Physiol*, 568, pp. 653–663. doi: 10.1113/jphysiol.2005.088310.
23. Badrakalimuthu, V., Swamiraju, R., & De Waal, H. (2011). EEG in psychiatric practice: To do or not to do? *Advances in Psychiatric Treatment*, 17(2), 114-121. doi:10.1192/apt.bp.109.006916
24. Bandeira, I. D. *et al.* (2016) 'Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)', *Journal of Child Neurology*. SAGE Publications Inc., 31(7), pp. 918–924. doi: 10.1177/0883073816630083.

25. Batsikadze, G. *et al.* (2013) 'Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans', *Journal of Physiology*, 591(7), pp. 1987–2000. doi: 10.1113/jphysiol.2012.249730.
26. Bernaras, E., Jaureguizar, J. and Garaigordobil, M. (2019) 'Child and adolescent depression: A review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments', *Frontiers in Psychology*, 10(MAR). doi: 10.3389/fpsyg.2019.00543.
27. Bikson, M. *et al.* (2019) 'Transcranial electrical stimulation nomenclature', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., pp. 1349–1366. doi: 10.1016/j.brs.2019.07.010.
28. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, Brunoni AR, Charvet L, Fregni F, Fritsch B, Gillick B, Hamilton RH, Hampstead BM, Jankord R, Kirton A, Knotkova H, Liebetanz D, Liu A, Loo C, Nitsche MA, Reis J, Richardson JD, Rotenberg A, Turkeltaub PE, Woods AJ. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*. 2016 Sep-Oct;9(5):641-661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27372845; PMCID: PMC5007190.
29. Bobo, W. V. and Shelton, R. C. (2009) 'Fluoxetine and olanzapine combination therapy in treatment-resistant major depression: Review of efficacy and safety data', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, pp. 2145–2159. doi: 10.1517/14656560903130609.
30. Bora, Emre *et al.* (2012) 'Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, pp. 9–18. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.049.
31. Bora, E. *et al.* (2012) 'Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal- thalamic circuits in major depressive disorder', *Psychological*

Medicine. Cambridge University Press, pp. 671–681. doi: 10.1017/S0033291711001668.

32. Brunoni, A. R. *et al.* (2012) 'Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions'. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002.
33. Brunoni, A. R. *et al.* (2013) 'Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: Implications for the serotonergic system', *European Neuropsychopharmacology*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(11), pp. 1530–1540. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.009.
34. Brunoni, Andre R., Vanderhasselt, M. A., *et al.* (2013) 'Polarity- and valence-dependent effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on heart rate variability and salivary cortisol', *Psychoneuroendocrinology*, 38(1), pp. 58–66. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.020.
35. Brunoni, Andre R., Valiengo, L., *et al.* (2013) 'The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study', *JAMA Psychiatry*, 70(4), pp. 383–391. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.32.
36. Brunoni, A. R. *et al.* (2016) 'Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data', *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists, pp. 522–531. doi: 10.1192/bjp.bp.115.164715.
37. Brunoni, A. R. *et al.* (2017) 'Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 376(26), pp. 2523–2533. doi: 10.1056/NEJMoa1612999.
38. Buchanan DM, Bogdanowicz T, Khanna N, Lockman-Dufour G, Robaey P, D'Angiulli A. Systematic Review on the Safety and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents. *Brain Sci*. 2021 Feb

10;11(2):212. doi: 10.3390/brainsci11020212. PMID: 33578648; PMCID: PMC7916366.

39. Burt, T., Lisanby, S. H. and Sackeim, H. A. (2002) 'Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis.', *The international journal of neuropsychopharmacology*, 5(1), pp. 73–103. doi: doi:10.1017/S1461145702002791.
40. Canals, J. *et al.* (1995) 'A longitudinal study of depression in an urban spanish pubertal population', *European Child & Adolescent Psychiatry*. Steinkopff-Verlag, 4(2), pp. 102–111. doi: 10.1007/BF01977738.
41. CDC COVID-19 Response Team (2020) 'Morbidity and mortality weekly report (mmwr) - Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020', *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69, pp. 2–6. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/pui-form.pdf>.
42. CDI. *Inventario de Depresión Infantil* (no date). Available at: <http://web.teaediciones.com/CDI--INVENTARIO-DE-DEPRESION-INFANTIL.aspx> (Accessed: 13 September 2020).
43. Chen, C. H. *et al.* (2007) 'Brain Imaging Correlates of Depressive Symptom Severity and Predictors of Symptom Improvement After Antidepressant Treatment', *Biological Psychiatry*. Elsevier, 62(5), pp. 407–414. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.018.
44. Chesney, E., Goodwin, G. M. and Fazel, S. (2014) 'Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review', *World Psychiatry*. Masson SpA, 13(2), pp. 153–160. doi: 10.1002/wps.20128.
45. Chhatbar, P. Y. *et al.* (2018) 'Evidence of transcranial direct current stimulation-generated electric fields at subthalamic level in human brain in vivo', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 11(4), pp. 727–733. doi: 10.1016/j.brs.2018.03.006.

46. Cofré, F. *et al.* (2017) 'Guía Clínica', *Rev Chil Obstet Ginecol*, 82(2), pp. 83–123. Available at: http://www.revistasochog.cl/files/pdf/GC_010.pdf (Accessed: 24 April 2020).
47. Collange Grecco, L. A. *et al.* (2015) 'Effects of anodal transcranial direct current stimulation combined with virtual reality for improving gait in children with spastic diparetic cerebral palsy: A pilot, randomized, controlled, double-blind, clinical trial', *Clinical Rehabilitation*. SAGE Publications Ltd, 29(12), pp. 1212–1223. doi: 10.1177/0269215514566997.
48. Correll CU, Kishimoto T, Kane JM. Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(2):155-72. doi: 10.31887/DCNS.2011.13.2/ccorrell. PMID: 21842613; PMCID: PMC3182000.
49. Cosmo, C. *et al.* (2015) 'A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial of Transcranial Direct Current Stimulation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *PLOS ONE*. Edited by C. E. Bearden. Public Library of Science, 10(8), p. e0135371. doi: 10.1371/journal.pone.0135371.
50. Costanzo, F. *et al.* (2015) 'Transcranial direct current stimulation treatment in an adolescent with autism and drug-resistant catatonia', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., pp. 1233–1235. doi: 10.1016/j.brs.2015.08.009.
51. Costanzo, F., Varuzza, C., Rossi, S., Sdoia, S., Varvara, P., Oliveri, M., Giacomo, K., *et al.* (2016) 'Evidence for reading improvement following tDCS treatment in children and adolescents with Dyslexia', *Restorative Neurology and Neuroscience*. IOS Press, 34(2), pp. 215–226. doi: 10.3233/RNN-150561.
52. Costanzo, F., Varuzza, C., Rossi, S., Sdoia, S., Varvara, P., Oliveri, M., Koch, G., *et al.* (2016) 'Reading changes in children and adolescents with dyslexia after transcranial direct current stimulation', *NeuroReport*. Lippincott Williams and Wilkins, 27(5), pp. 295–300. doi: 10.1097/WNR.0000000000000536.

53. Curtin SC, Heron M. Death Rates Due to Suicide and Homicide Among Persons Aged 10-24: United States, 2000-2017. NCHS Data Brief. 2019 Oct;(352):1-8. PMID: 31751202.
54. De la Peña, F., Villavicencio, L., Palacio, J., Félix, F., Larraguibe, M., Viola, L., Ortiz, S., Rosetti, M., Abadi, A., Montiel, C., Mayer, P., Fernández, S., Jaimes, A., Feria, M., Sosa, L., Rodríguez, A., Zavaleta, RP., et. al. (2018) Validity and reliability of the kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia present and lifetime version DSM-5 (K-SADS-PL-5) Spanish version. BMC Psychiatry, 18(193): 1-7
55. Dichter, G. S., Gibbs, D. and Smoski, M. J. (2015) 'A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., pp. 8–17. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.028.
56. Ditye, T. *et al.* (2012) 'Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training', *Experimental Brain Research*. Springer, 219(3), pp. 363–368. doi: 10.1007/s00221-012-3098-4.
57. Duman, R. S., Sanacora, G. and Krystal, J. H. (2019) 'Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments', *Neuron*. Cell Press, pp. 75–90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.013.
58. East, M. and Surveillance, G. (2020) 'Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts', (March), pp. 17–20. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (Accessed: 3 April 2020).
59. Esmaeilpour, Z. *et al.* (2019) 'Methodology for tDCS integration with fMRI', *Human Brain Mapping*. John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/hbm.24908.
60. 'ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL... DÍA MUNDIAL PARA LA PREVENCIÓN DEL SUICIDIO (10 DE SEPTIEMBRE)' DATOS

NACIONALES (no date). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr61/es/>, (Accessed: 20 June 2020).

61. Fang, Y. (2019) *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management, Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management*. doi: 10.1007/978-981-32-9271-0.
62. Faria, P. *et al.* (2012) 'Feasibility of focal transcranial DC polarization with simultaneous EEG recording: Preliminary assessment in healthy subjects and human epilepsy', *Epilepsy and Behavior*, 25(3), pp. 417–425. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.06.027.
63. FDA greenlights Neuroelectrics to help patients with Major Depression at home amidst Covid-19 restrictions - Neuroelectrics Blog - Latest news about EEG & Brain Stimulation (no date). Available at: <https://www.neuroelectrics.com/blog/2020/05/15/fda-greenlights-neuroelectrics-to-treat-patients-with-major-depression-at-home/> (Accessed: 8 July 2020).
64. Francesc Colom, Eduard Vieta, Anabel Martínez-Arán, Margarida Garcia-Garcia, María Reinares, Carla Torrent, José Manuel Goikolea, Sebastià Banús, Manel Salamero. 2002. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young, *Medicina Clínica*, 119, (10). Pp 366-371
65. Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., *et al.* (2005) 'Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory', *Experimental Brain Research*, 166(1), pp. 23–30. doi: 10.1007/s00221-005-2334-6.
66. Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., *et al.* (2005) 'Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients', *NeuroReport*, 16(14), pp. 1551–1555. doi: 10.1097/01.wnr.0000177010.44602.5e.

67. Fregni, F., Boggio, P. S., Santos, M. C., *et al.* (2006) 'Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, 21(10), pp. 1693–1702. doi: 10.1002/mds.21012.
68. Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., *et al.* (2006) 'Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation [1]', *Bipolar Disorders*, pp. 203–204. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x.
69. Fregni, F. *et al.* (2020) 'Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders', *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/ijnp/pyaa051.
70. Fu, C. H. Y., Steiner, H. and Costafreda, S. G. (2013) 'Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies', *Neurobiology of Disease*. Academic Press, 52, pp. 75–83. doi: 10.1016/j.nbd.2012.05.008.
71. Gallegos, J., Langley, A. and Villegas, D. (2012) 'Anxiety, Depression, and Coping Skills Among Mexican School Children: A Comparison of Students With and Without Learning Disabilities'. doi: 10.1177/0731948711428772.
72. Girard, G. (no date) (*No Title*).
73. Golberstein, E., Gonzales, G. and Meara, E. (2019) 'How do economic downturns affect the mental health of children? Evidence from the National Health Interview Survey', *Health Economics*. John Wiley and Sons Ltd, 28(8), pp. 955–970. doi: 10.1002/hec.3885.
74. Golberstein, E., Wen, H. and Miller, B. F. (2020) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents', *JAMA Pediatrics*. American Medical Association. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1456.

75. Gorbalenya, A. E. *et al.* (2020) 'The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2', *Nature Microbiology*. Nature Research, 5(4), pp. 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
76. Guan, W. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.', *The New England journal of medicine*. Massachusetts Medical Society, p. NEJMoa2002032. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
77. Hameed, M. Q. *et al.* (2017) 'Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in Children', *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(2), p. 11. doi: 10.1007/s11910-017-0719-0.
78. Hedden, S. L. *et al.* (no date) *Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health*. Available at: <http://www.samhsa.gov/data/> (Accessed: 26 April 2020).
79. Herwig, U. *et al.* (2001) 'Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation', *Biological Psychiatry*. Elsevier Inc., pp. 58–61. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01153-2.
80. Hidalgo Vicario, M. H. and Rodríguez Hernández, P. R. (2013) *DSM-5. manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. últimas novedades, Pediatría Integral*.
81. Horvath, J. C., Najib, U. and Press, D. (2014) 'Transcranial magnetic stimulation (TMS) clinical applications: Therapeutics', *Neuromethods*. Humana Press Inc., 89, pp. 235–257. doi: 10.1007/978-1-4939-0879-0_12.
82. Huang, Y. *et al.* (2017) 'Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation', *eLife*. eLife Sciences Publications Ltd, 6. doi: 10.7554/eLife.18834.

88. Koutoangelos, K., Economou, M. and Papageorgiou, C. (2020) 'Mental Health Effects of COVID-19 Pandemia: A Review of Clinical and Psychological Traits', *Psychiatry Investigation*, 17(6), pp. 491–505. doi: 10.30773/pi.2020.0161.
89. Kuo, M.-F., Paulus, W. and Nitsche, M. A. (no date) 'Boosting Focally-Induced Brain Plasticity by Dopamine'. doi: 10.1093/cercor/bhm098.
90. Kupfer, D. J., Frank, E. and Phillips, M. L. (2012) 'Major depressive disorder: New clinical, neurobiological, and treatment perspectives', *The Lancet*, pp. 1045–1055. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60602-8.
91. Lefaucheur, J. P. *et al.* (2017) 'Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)', *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
92. Liebetanz, D. (2002) 'Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability', *Brain*. Oxford University Press (OUP), 125(10), pp. 2238–2247. doi: 10.1093/brain/awf238.
93. Liebetanz, D. *et al.* (2009) 'Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats', *Clinical Neurophysiology*, 120(6), pp. 1161–1167. doi: 10.1016/j.clinph.2009.01.022.
94. Loo, C. K. *et al.* (2010) 'A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression', *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. Oxford Academic, 13(01), p. 61. doi: 10.1017/S1461145709990411.
95. Loo, C. K. *et al.* (2012) 'Transcranial direct current stimulation for depression: 3-Week, randomised, sham-controlled trial', *British Journal of Psychiatry*. Cambridge University Press, 200(1), pp. 52–59. doi: 10.1192/bjp.bp.111.097634.

96. Loo, C. K. *et al.* (2018) 'International randomized-controlled trial of transcranial Direct Current Stimulation in depression', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 11(1), pp. 125–133. doi: 10.1016/j.brs.2017.10.011.
97. Löscher, W., Cole, A. J. and McLean, M. J. (2009) 'Commentary: Physical Approaches for the Treatment of Epilepsy: Electrical and Magnetic Stimulation and Cooling', *Neurotherapeutics*. Springer, 6(2), pp. 258–262. doi: 10.1016/j.nurt.2009.01.014.
98. Maceira-Elvira, P. *et al.* (2020) 'Feasibility of home-based, self-applied transcranial direct current stimulation to enhance motor learning in middle-aged and older adults', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., pp. 247–249. doi: 10.1016/j.brs.2019.08.014.
99. Malhi, G. S. and Mann, J. J. (2018) 'Depression', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, pp. 2299–2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
100. Marcela Cárdenas Miriam Feria Lino Palacios Francisco de la Peña GUÍAS, E. *et al.* (2010) *CLÍNICAS PARA LA ATENCIÓN DE TRASTORNOS MENTALES Guía clínica para los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes*, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
101. Mattai, A. *et al.* (2011) 'Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia', *Brain Stimulation*. Elsevier, 4(4), pp. 275–280. doi: 10.1016/j.brs.2011.01.001.
102. Mayberg, H. S. *et al.* (2000) 'Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response', in *Biological Psychiatry*, pp. 830–843. doi: 10.1016/S0006-3223(00)01036-2.
103. McLaren, M. E., Nissim, N. R. and Woods, A. J. (2018) 'The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., pp. 52–58. doi: 10.1016/j.brs.2017.10.006.

104. Merzagora, A. C. *et al.* (2010) 'Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation', *NeuroImage*, 49(3), pp. 2304–2310. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.044.
105. Munz, M. T. *et al.* (2015) 'Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Frontiers Media S.A., 9(AUGUST), p. 307. doi: 10.3389/fncel.2015.00307.
106. Murray, C. J. L. and Lopez, A. D. (1997) 'Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study', *Lancet*. Lancet Publishing Group, 349(9063), pp. 1436–1442. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07495-8.
107. Musazzi, L. *et al.* (2013) 'The action of antidepressants on the glutamate system: Regulation of glutamate release and glutamate receptors', *Biological Psychiatry*, pp. 1180–1188. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.009.
108. Ngernyam, N. and Jensen, M. P. (2014) 'Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropathic Pain', *Journal of Pain & Relief*. OMICS Publishing Group, s3. doi: 10.4172/2167-0846.s3-001.
109. Nitsche, Michael A. *et al.* (2003) 'Chapter 27 Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects', *Supplements to Clinical Neurophysiology*. Elsevier, 56(C), pp. 255–276. doi: 10.1016/S1567-424X(09)70230-2.
110. Nitsche, M. A. *et al.* (2003) 'Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans', *Journal of Physiology*, 553(1), pp. 293–301. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916.
111. Nitsche, Michael A. *et al.* (2004) 'GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans', *European*

Journal of Neuroscience, 19(10), pp. 2720–2726. doi: 10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x.

112. Nitsche, M. A. *et al.* (2004) 'MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex', *Clinical Neurophysiology*, 115(10), pp. 2419–2423. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.001.
113. Nitsche, M. A. *et al.* (2005) 'Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex', *Journal of Physiology*, 568(1), pp. 291–303. doi: 10.1113/jphysiol.2005.092429.
114. Nitsche, M. A. *et al.* (2008) 'Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., pp. 206–223. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004.
115. Nitsche, M. A. and Paulus, W. (2000) 'Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation', *Journal of Physiology*. Cambridge University Press, 527(3), pp. 633–639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
116. Nitsche, M. A. and Paulus, W. (2001) 'Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans', *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins, 57(10), pp. 1899–1901. doi: 10.1212/WNL.57.10.1899.
117. Opitz, A. *et al.* (2016) 'Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 6. doi: 10.1038/srep31236.
118. Otto, W. R. *et al.* (2020) 'The Epidemiology of SARS-CoV-2 in a Pediatric Healthcare Network in the United States', *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, (Xx Xxxx), pp. 1–7. doi: 10.1093/jpids/piaa074.

119. Palm, U. *et al.* (2016) 'Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review', *Journal of Neural Transmission*. Springer-Verlag Wien, pp. 1219–1234. doi: 10.1007/s00702-016-1572-z.
120. Pelletier, S. J. and Cicchetti, F. (2014) 'Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models.', *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(2). doi: 10.1093/ijnp/pyu047. PMID: 25522391; PMCID: PMC4368894.
121. Perceval G, Flöel A, Meinzer M. Can transcranial direct current stimulation counteract age-associated functional impairment? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jun;65:157-72. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.028. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27048962.
122. Posner, K. *et al.* (2011) 'The Columbia-suicide severity rating scale: Initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults', *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, 168(12), pp. 1266–1277. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704.
123. Prehn-Kristensen, A. *et al.* (2014) 'Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 7(6), pp. 793–799. doi: 10.1016/j.brs.2014.07.036.
124. Priori, A. *et al.* (1998) 'Polarization of the human motor cortex through the scalp', *NeuroReport*. Lippincott Williams and Wilkins, 9(10), pp. 2257–2260. doi: 10.1097/00001756-199807130-00020.
125. Razza LB, Palumbo P, Moffa AH, Carvalho AF, Solmi M, Loo CK, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depress*

Anxiety. 2020 Jul;37(7):594-608. doi: 10.1002/da.23004. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32101631.

126. Reato, D. *et al.* (2010) 'Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing', *Journal of Neuroscience*, 30(45), pp. 15067–15079. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2059-10.2010.
127. Rush, A. J. *et al.* (2006) 'Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder', *Neuropsychopharmacology*, 31(9), pp. 1841–1853. doi: 10.1038/sj.npp.1301131.
128. Sacher, J. *et al.* (2012) 'Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, pp. 142–148. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.001.
129. Salloum, N. C. *et al.* (2020) 'Success and efficiency of phase 2/3 adjunctive trials for MDD funded by industry: a systematic review', *Molecular Psychiatry*. Springer Nature, pp. 1967–1974. doi: 10.1038/s41380-020-0646-3.
130. Sämann, P. G. *et al.* (2013) 'Prediction of antidepressant treatment response from gray matter volume across diagnostic categories', *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier, 23(11), pp. 1503–1515. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.07.004.
131. San-Juan, D. *et al.* (2011) 'Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis', *Epilepsy and Behavior*, 20(1), pp. 126–131. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.10.031.
132. San-Juan D, Espinoza López DA, Vázquez Gregorio R, Trenado C, Fernández-González Aragón M, Morales-Quezada L, Hernandez Ruiz A, Hernandez-González F, Alcaraz-Guzmán A, Ansel DJ, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimul*. 2017 Jan-Feb;10(1):28-35. doi: 10.1016/j.brs.2016.08.013. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27693237.

133. Schestatsky, P., Morales-Quezada, L. and Fregni, F. (2013) 'Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation.', *Journal of visualized experiments: JoVE*, (76). doi: 10.3791/50426.
134. Schneider, H. D. and Hopp, J. P. (2011) 'The use of the bilingual aphasia test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism', *Clinical Linguistics and Phonetics*. Taylor & Francis, 25(6–7), pp. 640–654. doi: 10.3109/02699206.2011.570852.
135. Segrave, R. A. *et al.* (2014) 'Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: A pilot study', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 7(2), pp. 325–331. doi: 10.1016/j.brs.2013.12.008.
136. Sorbello, M. *et al.* (2020) 'The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice.', *Anaesthesia*, (March), pp. 1–9. doi: 10.1111/anae.15049.
137. Tamayo, J. M. *et al.* (2011) *Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento, Actualización por temas Salud Mental*.
138. Thair, H. *et al.* (2017) 'Transcranial direct current stimulation (tDCS): A Beginner's guide for design and implementation', *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A., 11(NOV). doi: 10.3389/fnins.2017.00641.
139. Tochoy, P. P. and Chaskel, R. (no date) 'Depresión en niños y adolescentes', pp. 30–38.
140. Ulloa, R., Fernandez, C., Gómez, H., Ramírez, J. & Reséndiz, J. (2010). Depresión en niños y adolescentes. En Guías Clínicas. Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"(pp. 76-81). CDMX: Secretaria de Salud. Gobierno Federal. México 2010.
141. Verity, R. *et al.* (2020) 'Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis', *Lancet Infectious Diseases*. Elsevier, 3099(20), pp. 1–9. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.

142. Villamar, M. F. *et al.* (2013) 'Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS).', *Journal of visualized experiments: JoVE*, (77), p. e50309. doi: 10.3791/50309.
143. Vöröslakos, M. *et al.* (2018) 'Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans', *Nature Communications*. Nature Publishing Group, 9(1), pp. 1–17. doi: 10.1038/s41467-018-02928-3.
144. Wang, C. *et al.* (2020) *A novel coronavirus outbreak of global health concern*, *The Lancet*. Lancet Publishing Group. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
145. World Health Organization (2020a) *Situation Report-75 HIGHLIGHTS*. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b_2 (Accessed: 4 April 2020).
146. World Health Organization (2020b) *WHO Director-General 's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February*. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed: 2 April 2020).
147. World Health Organization, W. (2020a) *Situation Report-83 HIGHLIGHTS*. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200412-sitrep-83-covid-19.pdf?sfvrsn=697ce98d_4 (Accessed: 12 April 2020).
148. World Health Organization, W. (2020b) *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*, *WHO Director General's speeches*. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020> (Accessed: 2 April 2020).

149. Xinyan, X. *et al.* (2020) 'Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China', *Jama Pediatrics*, 7, pp. 2–4.
150. Yan, T. and Goldman, R. D. (2019) 'Time-to-effect of fluoxetine in children with depression', *Canadian Family Physician*. College of Family Physicians of Canada, 65(8), pp. 549–551. Available at: /pmc/articles/PMC6693597/?report=abstract (Accessed: 22 June 2020).
151. Yi, Y. *et al.* (2020) 'COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease', *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher, 16(10), pp. 1753–1766. doi: 10.7150/ijbs.45134.
152. Yip, A. G. *et al.* (2017) '61% of unmedicated treatment resistant depression patients who did not respond to acute TMS treatment responded after four weeks of twice weekly deep TMS in the Brainsway pivotal trial', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 10(4), pp. 847–849. doi: 10.1016/j.brs.2017.02.013.
153. Z, W. and JM, M. (2020) 'Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China', *Jama*, 2019, p. 10.1001/jama.2020.2648. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
154. Zewdie, E. *et al.* (2020) 'Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 13(3), pp. 565–575. doi: 10.1016/j.brs.2019.12.025. Epub 2019 Dec 30. PMID: 32289678.
155. Zhang R, Lam CLM, Peng X, Zhang D, Zhang C, Huang R, Lee TMC. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation for treating depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Mar 28:S0149-7634(21)00143-3. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.026. Epub ahead of print. PMID: 33789158.

156. Zhao H, Qiao L, Fan D, Zhang S, Turel O, Li Y, Li J, Xue G, Chen A, He Q. Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns. *Front Psychol.* 2017 May 10;8:685. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00685. PMID: 28539894; PMCID: PMC5423956.
157. Zhou, S. J. *et al.* (2020) 'Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19', *European Child and Adolescent Psychiatry.* Springer Berlin Heidelberg, 29(6), pp. 749–758. doi: 10.1007/s00787-020-01541-4.

ANEXOS

Folio: _____

Ciudad de México, _____

Carta de consentimiento informado para PADRES y/o representante legal para la participación en el siguiente estudio de investigación:

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA ANODAL DE CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL (a-tDCS) EN PACIENTES ADOLESCENTES CON DEPRESIÓN MAYOR.

Por favor, lea esta forma informativa con cuidado. Tómese el tiempo para hacer todas las preguntas que desee. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

1. INTRODUCCIÓN

Invitamos a usted y a su hijo(a) a participar en este protocolo de investigación debido a que su hijo(a) ha sido diagnosticado con depresión. Los síntomas incluyen ánimo

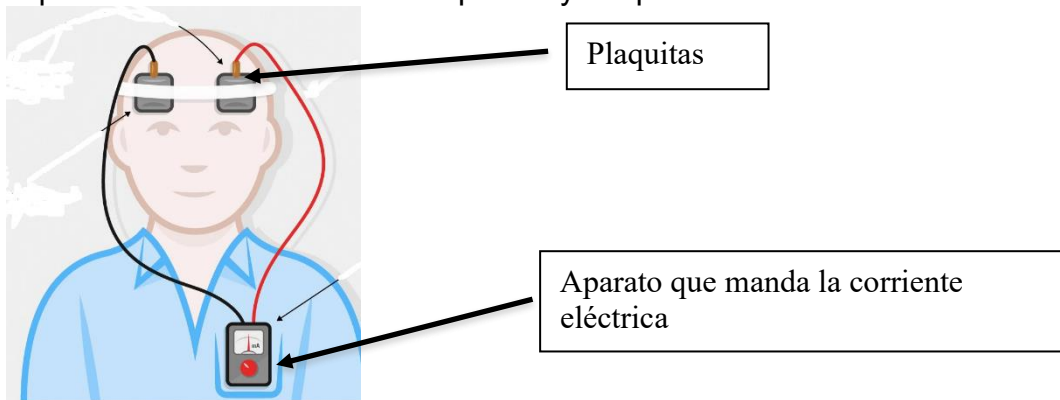
triste la mayor parte del tiempo, dificultad para sentir goce en sus actividades, pensamientos negativos, sensación de inutilidad o culpabilidad excesiva, problemas para dormir y en los casos más graves puede presentarse ideas de muerte o pensamientos de suicidio. La depresión se trata con medicamentos antidepresivos los cuales comienzan a tener efecto entre la segunda y tercera semana de tratamiento. También existen terapias psicológicas para el tratamiento de la depresión, sin embargo, actualmente la ciencia está generando nuevos tratamientos de los que debemos averiguar si sirven para tratar la depresión.

Por eso, en este estudio se está evaluando un tratamiento nuevo que se llama estimulación cerebral transcraneal de corriente continua.

¿Qué es la estimulación cerebral transcraneal de corriente continua?

Es un procedimiento en el que se colocan dos pequeñas placas de metal en la cabeza de la persona, una del lado derecho y otra del lado izquierdo. Las plaquitas están conectadas a un aparato que cuando se prende emite corriente eléctrica débil (menos de lo que genera una pila AA) Esta corriente eléctrica llega al cerebro y su función es estimular las neuronas, las cuales van a liberar sustancias que mejoran el estado de ánimo.

Aquí le muestro una foto de las placas y el aparato



El tratamiento se ha usado en adultos con depresión mostrando que ayuda a mejorar los síntomas. En niños se ha utilizado en enfermedades como autismo, trastorno por déficit de atención, epilepsia, entre otros, pero todavía no sabemos si sirve para la depresión en niños y adolescentes, por eso lo estamos investigando.

El procedimiento se considera no invasivo, ya que no se necesita aplicar un sedante a su hijo(a), inyectarlo o dormirlo. Su hijo permanecerá despierto todo el tiempo que dure la aplicación de la terapia y usted estará a su lado todo el tiempo.

Cuando termine de leer este consentimiento se les mostrará un video que muestra el procedimiento y podrán hacer todas las preguntas que quieran.

2. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Este proyecto busca determinar si la estimulación eléctrica de corriente directa es eficaz para tratar la depresión en adolescentes.

3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Antes de empezar el tratamiento.

Se les realizará una historia clínica para evaluar si su hijo tiene problemas médicos o utiliza algún aparato o implante de metal que impida la aplicación de la terapia de corriente directa transcraneal. También se le realizará un electroencefalograma para descartar que su hijo tenga actividad eléctrica anormal que le impida la aplicación de la terapia de corriente directa transcraneal. En el caso de las adolescentes mujeres se tendrá que realizar una prueba de embarazo antes de iniciar la terapia. También su hijo(a) y usted responderán cuestionarios que miden la gravedad de los síntomas depresivos.

Durante el tratamiento.

Su hijo deberá tomar todos los días durante 3 meses un antidepresivo llamado fluoxetina. Además de la medicina, su hijo(a) recibirá la siguiente intervención:

a. Fluoxetina + terapia de corriente directa transcraneal.

El estudio incluye 10 sesiones de 30 minutos de duración de corriente directa transcraneal, que se aplicarán de lunes a viernes. Al terminar la sesión número 10, nuevamente responderán los cuestionarios de depresión. Después de las 10 sesiones y de haber completado nuevamente los cuestionarios, la terapia de corriente directa transcraneal, se aplicará una vez por semana durante 3 meses.

Cada vez que se aplique la terapia de corriente directa transcraneal, el doctor le preguntará a su hijo sobre que molestias físicas presenta y registrará la información en el expediente.

Después de finalizar el tratamiento.

Se les realizará una llamada 3 y 6 meses después de que terminaron el estudio para conocer el estado de salud físico y emocional de su hijo.

4. COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Todas las evaluaciones realizadas, así como el medicamento durante 3 meses y la aplicación de la terapia eléctrica transcraneal con corriente directa no tienen costos para el paciente.

5. RIESGOS O INCONVENIENCIAS RAZONABLES Y PREVISIBLES

Los efectos secundarios del procedimiento de estimulación eléctrica reportados con más frecuencia son: presencia de comezón o sensación de hormigueo en el sitio de la estimulación, dolor de cabeza leve a moderada que puede ser tratada con un analgésico.

También pueden presentarse cambios de humor, irritabilidad, y muy rara vez pueden aparecer síntomas de irritabilidad extrema y/o alegría extrema, incremento de

energía, aumento de la velocidad de los pensamientos. Si esto ocurre tendríamos que suspender el tratamiento antidepresivo y la terapia de estimulación con corriente directa y dar otros medicamentos llamados antipsicóticos y/o anticonvulsivos para estabilizar el estado de ánimo. Estos medicamentos se los dará el hospital de manera gratuita hasta que su estado de ánimo se normalice.

En caso que el paciente presente agitación grave o ideas suicidas, el hospital cuenta con el servicio de atención continua las 24 horas del día, los 365 días del año, para atenderlo(a) de manera inmediata. Las consultas a las que acuda en este servicio no tendrán costo mientras esté participando en el estudio. Si usted acude al hospital de lunes a viernes en un horario de 9:00 a 15:00 horas usted debe dirigirse con la Dra. Patricia Zavaleta, cuya oficina está ubicada frente al laboratorio clínico. Después de ese horario debe presentarse en el servicio admisión continua, comentar que usted se encuentra participando en este protocolo. En este servicio el médico de guardia realizará la valoración y hará una llamada telefónica a la Dra. Patricia Zavaleta para comentar el caso y decidir qué se hará con el tratamiento.

En relación con la fluoxetina, sus efectos secundarios más comunes son: náusea, disminución del apetito, diarrea o estreñimiento, boca seca, dolor de cabeza. Todos estos síntomas generalmente suelen presentarse por un par de días y luego desaparecen; sin embargo, puede ocurrir que en algunos casos los efectos secundarios pueden persistir por varias semanas. Si estos llegan a ser muy molestos, puede notificarlo al médico que esté a cargo de su seguimiento, quien podrá valorar si debe continuar o no con la medicación.

En relación con la aplicación de entrevistas, estas serán realizadas por un psiquiatra de niños y adolescentes. Es posible que algunas preguntas generen cierta incomodidad emocional para usted o su hijo(a). Si esto ocurre, puede decírselo al médico que lo está entrevistando, quien decidirá si deben continuar o suspender las entrevistas.

6. POSIBLES BENEFICIOS

Si usted decide participar no existe un beneficio inmediato para usted y su hijo(a), sin embargo, la participación de su hijo ayudará a conocer si el tratamiento de corriente directa transcraneal es de utilidad para el tratamiento de la depresión en adolescentes y en futuro este podría llegar a ser una opción de tratamiento para los jóvenes.

7. EMBARAZO Y LACTANCIA, ANTICONCEPCIÓN.

No se incluirán a pacientes con embarazo o lactancia. Las participantes deberán tener una prueba de embarazo negativa al ingresar al estudio.

8. PARTICIPACIÓN – RETIRO DEL ESTUDIO

Usted y su hijo(a) son libres de retirarse del estudio en cualquier momento sin que

esto afecte la atención que reciben en el hospital. Solo tendrán que informar al médico del estudio que salen del estudio. Usted y su hijo pueden discutir con el médico otras opciones de tratamiento para la depresión.

Pueden existir circunstancias en las que su médico decida retirarlos del estudio, estas razones pueden incluir situaciones que pongan en peligro la vida del paciente, o debido a que el protocolo termine antes por seguridad de los pacientes, o porque no asistan a las consultas de seguimiento. El retirarlos del estudio no afectará su atención posterior en esta institución.

9. RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

Es necesario que acuda a todas las citas de seguimiento y responda todas las preguntas que le realicen, ya que se requiere supervisión estricta de la salud del paciente. Cualquier duda sobre molestias físicas y emocionales debe expresarla al médico que está aplicando el tratamiento.

10. COMPENSACIONES POR LESIÓN

Las posibilidades de sufrir alguna lesión por el uso de este tratamiento son mínimas. El término “lesión directamente relacionada con la investigación” quiere decir que su lesión física fue causada directamente por los procedimientos realizados apropiadamente y que fueron realizados en la investigación.

En el caso de lesión directamente relacionada con la investigación, el hospital proporcionará el tratamiento médico necesario, dentro de los estándares de tratamiento establecidos, para ayudarlo en la recuperación de dicho daño.

El tratamiento por daños relacionados con la investigación puede incluir pruebas de laboratorio, rayos X, y otros procedimientos utilizados en el diagnóstico y tratamiento, los cuales correrán a cuenta del hospital que lleva la investigación. Esto se realizaría a través de los recursos del Instituto Nacional de Neurología y la red de salud de la Secretaría de Salud. Ninguna otra compensación será cubierta.

Usted debe notificar inmediatamente al Dr. Daniel San Juan Orta o a la Dra. Patricia Zavaleta Ramírez de cualquier lesión relacionada con la investigación. Los teléfonos y correo electrónicos se encuentran en el punto número 12. El médico notificará a la Dirección de Investigación del hospital de esta situación.

11. CONFIDENCIALIDAD

Toda la información que usted nos proporcione será confidencial ya que sus datos están protegidos por la Ley Federal de Protección de Datos Personales para la ciudad de México y por la Ley Federal de Acceso a la Información. Los cuestionarios que responda solo tendrán como identificador un código de letras y números. Los resultados generados en esta investigación, se manejarán como grupo, por lo tanto, la identidad de su hijo(a) no será revelada en el estudio.

Los datos de usted y su hijo(a) serán confidenciales y únicamente permanecerán en el expediente de investigación. Este expediente podrá ser examinado por las personas relacionadas con el proyecto de investigación o por alguna institución que regula la investigación en México, con propósitos de supervisión al protocolo de investigación.

Para la seguridad de usted y su hijo(a) y para proteger sus derechos la investigación fue evaluada y aprobada por el comité de ética en investigación de este hospital. Este comité de ética en investigación es un grupo formado por personas que trabajan en diferentes áreas y que revisaron que el estudio cumple los requisitos para poderse llevar en el hospital.

12. INFORMACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Si usted tiene alguna pregunta acerca de esta información u otra relacionada con el proyecto de investigación favor de contactar al investigador principal: Dr. Daniel San Juan Orta, en los teléfonos: 56063822, Email: pegaso31@yahoo.com. O con la Dra. Patricia Zavaleta Ramírez, al teléfono 5563888026, email: dra.zavaleta@hotmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido la información proporcionada para el paciente sobre el presente estudio, en particular las secciones que describen el propósito, descripción y procedimientos del estudio, los riesgos y beneficios previstos que van a utilizarse sobre las cuales he tenido la oportunidad de hacer preguntas y he comprendido todas las respuestas. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el estudio:

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA ANODAL DE CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL (a-tDCS) EN PACIENTES ADOLESCENTES CON DEPRESIÓN MAYOR.

Estoy enterado de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me someta a ningún tipo de penalización. Los datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que sean examinados y utilizados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación, incluyendo las agencias reguladoras, incluso si abandono o me retiro anticipadamente del estudio. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

He sido informado de todas las alternativas de tratamiento del trastorno depresivo mayor en mi paciente

Nombre del padre, madre, tutor	Firma	Fecha
Nombre del testigo 1 y relación con el participante	Firma	Fecha
Nombre del testigo 2 y relación con el participante	Firma	Fecha
Nombre del investigador principal	Firma	Fecha

Folio: _____

Ciudad de México, _____

FORMATO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA ADOLESCENTES

Título de la investigación: EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA ANODAL DE CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL (a-tDCS) EN PACIENTES ADOLESCENTES CON DEPRESIÓN MAYOR.

Por favor, lee esta información con cuidado. Toma el tiempo para hacer todas las preguntas que quieras. El personal del estudio te explicará cualquier palabra o información que no entiendas.

Te invitamos a participar en un estudio de investigación porque tienes depresión. La depresión es una enfermedad que provoca que te sientas triste y sin ganas de hacer nada. Esta enfermedad puede limitar tu desarrollo y la capacidad de disfrutar las cosas que te gustan. La depresión se trata con medicamentos y con terapia, pero ahora la ciencia está generando nuevos tratamientos de los que debemos averiguar si sirven para tratar la depresión.

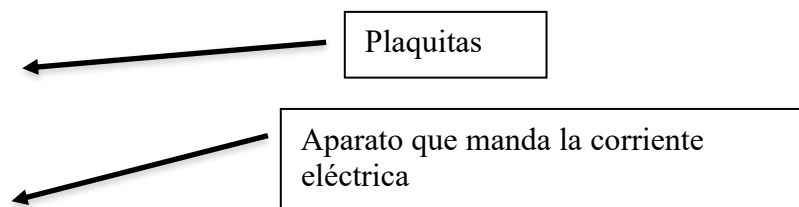
Por eso, en este estudio se está evaluando un tratamiento nuevo que se llama estimulación cerebral transcraneal de corriente continua.

¿Qué es la estimulación cerebral transcraneal de corriente continua?

Es un procedimiento en el que se colocan dos plaquitas en tu cabeza, una del lado derecho y otra del lado izquierdo. Las placas están conectadas a un aparato que cuando se prende emite corriente eléctrica débil, (menos de lo que genera una pila AA). Esta corriente eléctrica llega a tu cerebro y su función es estimular tus neuronas, las cuales van a liberar sustancias químicas que mejoran el estado de ánimo. ¡Así es, tus neuronas trabajan con electricidad y este tratamiento hace que tus neuronas se prendañ! El tratamiento intenta mejorar tu ánimo.

El tratamiento se ha usado en niños con otras enfermedades y en adultos con depresión, pero todavía no sabemos si sirve para la depresión en niños y adolescentes, por eso lo estamos investigando.

Aquí te muestro un dibujo de las plaquitas y del aparato.



¿Qué tendré que hacer si acepto participar?

Antes de empezar y al terminar el estudio tendrás que responder algunos cuestionarios sobre tu salud en general y los doctores te harán muchas preguntas sobre tus emociones, tu sueño, tu nivel de energía e incluso sobre pensamiento de morir. Si eres mujer tendrás que proporcionar una muestra de orina, para descartar que estés embarazada.

Vas a tomar medicina para la depresión (fluoxetina) todos los días y te pondrán el aparatito de corriente eléctrica por 10 días, durante 30 minutos, de lunes a viernes. Cada día después de ponerte el aparato te preguntarán que molestias tienes. Después te pondrán el aparato una vez por semana hasta que se completen 12 semanas.

Por último, te haremos una llamada telefónica a los 3 y 6 meses después que se terminó el estudio para saber cómo te has sentido.

¿Cuáles son los riesgos del procedimiento?

Cuando te apliquen la corriente eléctrica, puedes sentir comezón o cosquillas en la cabeza. No duele, pero si sientes alguna molestia le puedes avisar al doctor para que apague el aparatito. Tu papá o tu mamá o quien te acompañe estarán siempre a tu lado para que te sientas cómodo. En los siguientes días puede ser que tengas algunas molestias como dolor de cabeza, náuseas, cambios en tu ánimo. Cualquier molestia se la debes decir al doctor para que apunte todo en tu expediente y con esta información el doctor podrá decidir si debe seguir o no aplicando la terapia de corriente eléctrica.

¿Mejorará mi salud si participo en el estudio?

No sabemos. Puede que algunos adolescentes mejoren y otros no. Pero al formar

parte de este estudio nos ayudarás a aclarar si sirve o no sirve y qué molestias produce. En caso que se compruebe que el tratamiento funciona, podremos utilizar esta información y ayudar a otros chicos que tengan depresión en un futuro.

¿Qué pasa si empecé el estudio y luego ya no quiero seguir?

Está bien si en algún momento ya no quieres seguir en el estudio. Se lo dirás a tu mamá o papá, y ellos hablarán con el doctor responsable del estudio. Solo te sugeriremos que continúes tu tratamiento en la consulta externa del hospital.

¿Cómo me beneficiaré de la participación?

El estudio no tiene un beneficio directo para ti, pero con tu participación nos ayudarás a saber si este tratamiento funciona y esto puede servir para otros niños o adolescentes que años más tarde reciban esta terapia.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Tienes derecho a participar en el estudio de forma voluntaria. En caso de que tú, o tus padres no desee(n) participar, tu puedes continuar recibiendo tu tratamiento en la consulta externa de este hospital.

Tienes derecho a dejar el estudio cuando tú quieras y de igual manera podrás continuar con tu atención en la consulta externa.

Tienes derecho a la confidencialidad de tus datos, esto significa que solo los médicos del estudio sabrán tus datos personales y las respuestas que des a los cuestionarios. Tu nombre no aparecerá en documentos que no forman parte de la investigación. Tú decides a quien contarle si estás participando en este estudio.

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas o problemas, o decido no participar una vez iniciada la entrevista?

Puedes preguntarle al doctor que te esté aplicando la terapia, o puedes llamarle al Dr. Daniel San Juan Orta, en los teléfonos: 56063822, email: pegaso31@yahoo.com. O con la Dra. Patricia Zavaleta Ramírez, al teléfono 5563888026, email: dra.zavaleta@hotmail.com

¿Quién aprobó esta investigación?

Para tu seguridad y para proteger tus derechos la investigación fue evaluada y aprobada por el comité de ética en investigación de este hospital. Este comité de ética en investigación es un grupo formado por personas que trabajan en diferentes áreas y que revisaron que el estudio cumple los requisitos para poderse llevar en el hospital.

Si quieres participar en el estudio, es necesario que pongas tu nombre y escribas la fecha al final de estas hojas. Se te dará un original de estas mismas hojas firmado y con fecha.

Al firmar este documento, estás diciendo: He leído este documento. Mis preguntas han sido respondidas. Me han dado el tiempo suficiente para decidir si quiero participar en este estudio. Quiero participar voluntariamente en este estudio. Puedo cambiar de opinión sobre mi decisión de formar parte de este estudio en cualquier momento.

Nombre del participante adolescente		Fecha
-------------------------------------	--	-------

Nombre del testigo 1	Firma	Fecha
----------------------	-------	-------

Nombre del testigo 2	Firma	Fecha
----------------------	-------	-------

Nombre y firma del investigador que aplicó el consentimiento informado	Firma	Fecha
--	-------	-------



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Comité de Investigación, Hospital Psiquiátrico Infantil, "Dr. Juan N. Navarro"

Ciudad de México, 23 de junio del 2021

Asunto: dictamen de protocolo I13/01/0221

Resolución No.: HPIJNN-CI-DA-010-2021

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez

Presente

Por este medio se informa que este comité, tras haber revisado el protocolo de investigación: "**Evaluación de la eficacia y seguridad de la estimulación eléctrica anodal (a-tDCS) en pacientes pediátricos y adolescentes con depresión mayor**", con número de registro I13/01/0221, su protocolo ha sido dictaminado como: **aprobado**.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Michel Gutiérrez Cenicerros

Presidente del Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

c.c.p. Dra. Laura Fritsche García-Comité de Ética en Investigación, HPIJNN-Presente
Archivo, HPIJNN-Presente





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Comité de Bioética de Investigación, Hospital
Psiquiátrico Infantil, "Dr. Juan N. Navarro"

Ciudad de México, 03 de septiembre del 2021

Asunto: aclaración dictamen de protocolo II3/05/0920

Resolución No.: HPIJNN-CEI-DA-026-2021

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez

P r e s e n t e

En relación con la revisión del proyecto de investigación: "Evaluación de la eficacia y seguridad de la estimulación eléctrica anodal de corriente directa transcraneal (tdcs) en pacientes adolescentes con depresión mayor", con número de protocolo: II3/05/0920 y tras haber sido sometido a revisión por el comité de ética en investigación, hacemos de su conocimiento lo siguiente:

El comité de ética en investigación dictamina que su protocolo queda:
Aprobado

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

Dra. Laura Fritsché García

Presidente del Comité de Ética de Investigación del Hospital
Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

c.c.p. Dr. Emmanuel I. Sarmiento Hernández-Director del hospital HPIJNN-Presente
Dra. Patricia Zavaleta Ramírez-Jefa de la División de Investigación, HPIJNN-
presente
Archivo, HPIJNN-Presente
Comité de Investigación, HPIJNN-Presente



Ciudad de México, México a 21 de diciembre de 2022.

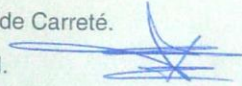
Asunto: FE DE ERRATAS

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez.
Jefa de la División de investigación.
Dr. Michelle Gutiérrez Cisneros.
Presidente Comité de Investigación.
Dra. Laura Fritsche García.
Presidenta Comité de Ética.
HPIJNN

En relación con el proyecto de investigación titulado "Evaluación de la eficacia y seguridad de la estimulación eléctrica anodal (a-tDCS) en pacientes adolescentes con depresión mayor", con clave de registro II3/05/0920, nombre de quien suscribe y con tutora la Dra. Patricia Zavaleta Ramírez, me permito solicitar el cambio de título a: "Estudio piloto de la eficacia de la estimulación eléctrica anodal (a-tDCS) en pacientes adolescentes con depresión mayor".

Atentamente:

Dr. Joaquín Olalde Carreté.
Tesista. HPIJNN.



Ccp. Dra. Armida Granados Rojas.
Jefa de la División de Enseñanza y Capacitación. HPIJNN.