



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**Respuesta de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor al tratamiento
con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva: estudio clínico y
electroencefalográfico**

TESIS

que para obtener el grado de

DOCTORA EN PSICOLOGÍA

presenta

MARÍA DE LOURDES GARCÍA ANAYA

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

DIRECTORA: DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL
COMITÉ: DRA. MARÍA A. CORSI CABRERA
DRA. GLORIA A. OTERO OJEDA
DR. ROBERTO A. PRADO ALCALÁ
DRA. GINA LORENA QUIRARTE

MÉXICO D.F.

Junio, 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi tutora Josefina Ricardo Garcell, quien en todo momento ha sido una guía tenaz, una acompañante alegre, paciente y solidaria, un ejemplo de pasión por el saber, de lucha incansable y sobre todo un gran ser humano.

A mis colegas y amigos Jorge, Gaby, Ernesto y Edgar, con el deseo de permanecer siendo un equipo, mil gracias por el apoyo, la colaboración y las sonrisas indispensables en este proceso.

A mis padres José Luis y María Elena, quienes me trajeron a la vida y me han dado puro amor y libertad, los quiero.

A mis hermanos Pepe, Fernando, Rodrigo y Mariel, con quienes he tenido la fortuna de nacer como familia y saber que mis logros los hacen suyos, siempre están en mi corazón.

A mis amigos y hermanos de vida Ana, Daniela y Maik, que me saben y así permanecen, gracias por sus guiños siempre amorosos.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme sus puertas para continuar con mi crecimiento académico.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo brindado para mi formación.

Al Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente, por permitirme desarrollar esta investigación.

A los integrantes de mi Comité Tutorial las doctoras Corsi, Otero y Quirarte y el doctor Prado, por enriquecer este trabajo con sus comentarios y consejos.

Al Dr. Alejandro León, Martha Hernández e Ivette Reyes de la Secretaría Académica del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología, por su constante apoyo para conseguir que el siguiente paso comience con el pie derecho.

A la M.V.Z. Norma Serafín López, Técnico Académico Titular “B” del Laboratorio de Neurobiología de la Memoria y el Aprendizaje, UNAM, Campus Juriquilla, Qro, por su valiosísima colaboración en la organización de la bibliografía consultada para este trabajo.

A los investigadores del Centro de Neurociencias de Cuba, Lídice Galán, Lourdes García Comas, Jorge Bosch, Eduardo Aubert, René Rodríguez, Manuel Antelo y Pedro Valdés, por su hospitalidad y gran disposición al brindar su saber.

A Dinora Ponce, por ser una linda anfitriona, gracias por hacerme sentir como en casa.

A mis compañeros Rodolfo Solis Vivanco y Laura González Macías, por compartir las crisis y las alegrías de este camino.

Índice

Resumen	6
Abstract	7
1. Antecedentes	8
1.1 Trastorno depresivo mayor (TDM)	8
1.1.1 Descripción y epidemiología	8
1.1.2 Evaluación de la severidad del trastorno	12
1.1.3 Aspectos fisiopatológicos	14
1.1.4 Tratamiento	19
1.2 Estimulación magnética transcraneal (EMT)	24
1.2.1 Historia y fundamentos técnicos	24
1.2.2 Mecanismo de acción de la EMT repetitiva (EMTr)	27
1.2.3 EMTr como tratamiento antidepresivo	29
1.2.4 Factores asociados con la respuesta a tratamiento	32
1.3 Electroencefalograma (EEG) en el TDM	34
1.3.1 EEG convencional	34
1.3.2 Análisis espectral del EEG	35
1.3.3 Variaciones de las medidas espectrales de banda ancha (MEBAs) con el tratamiento farmacológico y con la EMTr	44
2. Planteamiento del problema	46
3. Preguntas de investigación	48
4. Hipótesis	48
5. Objetivos	49
6. Participantes	50
6.1.1 Criterios de inclusión	50
6.1.2 Criterios de exclusión	51
6.1.3 Criterios de eliminación	51

7. Materiales y Métodos	52
7.1 Materiales	52
7.2 Procedimientos	53
7.2.1 Evaluación clínica	54
7.2.2 Electroencefalograma	54
7.2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva	56
7.3 Análisis de los datos	56
8. Consideraciones éticas.....	58
9. Resultados	59
9.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra	59
9.2 Respuesta clínica al tratamiento con EMTr	61
9.2.1 Respuesta por grupo de tratamiento	61
9.2.2 Diferencias en la respuesta clínica a la EMTr entre pacientes resistentes y no resistentes al tratamiento farmacológico	63
9.2.3 Diferencias individuales en la respuesta a la EMTr de acuerdo al grupo de estimulación	64
9.3 Medidas espectrales y EMTr	64
9.3.1 Medidas espectrales de banda ancha y estrecha	64
9.3.2 Fuentes de actividad eléctrica cerebral	66
9.4 Relación de la respuesta clínica a la EMTr con las medidas espectrales del EEG	69
10. Discusión	76
11. Conclusiones	86
12. Limitaciones del estudio	88
13. Bibliografía	89
14. Anexos	106

Resumen

Antecedentes. El trastorno depresivo mayor representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y se ha proyectado que para el año 2020 será la segunda causa de discapacidad debajo de la cardiopatía isquémica. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) permite estimular eléctricamente la corteza cerebral de manera no invasiva, relativamente sin dolor y con pocos efectos secundarios. El efecto antidepresivo de la EMTr se ha estudiado, principalmente, al aplicarse sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) izquierda con frecuencias $> 5\text{Hz}$ y, en menor medida, sobre la CPF DL derecha utilizando frecuencias $\leq 1\text{Hz}$. El electroencefalograma cuantitativo (QEEG) permite estudiar la actividad oscilatoria cortical a través de las diferentes bandas de frecuencia, investigar los correlatos clínicos que subyacen a los trastornos psiquiátricos y valorar el efecto de diversas opciones terapéuticas. Actualmente, el número de trabajos en los que se compara el efecto de la EMTr sobre la CPF DL izquierda y derecha es reducido y en ninguno de ellos se ha explorado la EMTr a 5 Hz sobre la CPF DL izquierda. Dichos parámetros de estimulación tampoco han sido explorados mediante el análisis del QEEG. **Objetivo.** Comparar el efecto clínico y electroencefalográfico de la EMTr aplicada sobre la CPF DL derecha a 1 Hz o en la izquierda a 5 Hz. **Método.** Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios del DSM-IV. Se asignaron aleatoriamente para recibir tratamiento con EMTr sobre la CPF DL izquierda a 5 Hz o derecha a 1 Hz. Se obtuvieron dos registros electroencefalográficos, basal y final, con el fin de comparar las medidas espectrales de banda ancha (MEBAs) y estrecha (MEBEs), así como las fuentes de actividad eléctrica cerebral, pre y post tratamiento. Se realizaron evaluaciones clinimétricas con las escalas de Hamilton para Depresión y Ansiedad, la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg y el Inventario de Depresión de Beck. **Resultados.** No se encontraron diferencias significativas en la respuesta grupal al tratamiento con EMTr. A nivel individual, se observó menor respuesta al tratamiento entre los sujetos que recibieron estimulación derecha a 1Hz. El efecto principal de la EMTr sobre el QEEG se observó en las MEBEs y fue más marcado en el grupo de estimulación derecha, donde produjo disminución post-tratamiento de los valores Z en frecuencias de los rangos alfa y beta, principalmente éste último, en regiones fronto-centro-temporales. Estos resultados fueron corroborados con la disminución en la densidad de corriente en frecuencias adyacentes del rango beta. La respuesta clínica a la EMTr correlaciona de manera positiva con actividad theta pre-tratamiento y de manera negativa con la actividad beta pre-tratamiento. **Conclusiones.** No existen diferencias significativas en la respuesta antidepresiva grupal al tratamiento con EMTr, en cualquiera de sus modalidades. El tratamiento con EMTr no genera cambios observables mediante las MEBAs. Los cambios post-tratamiento en las MEBEs fueron más evidentes en el grupo de estimulación derecha a 1Hz. La actividad theta basal está relacionada con una mejor respuesta al tratamiento con EMTr, mientras que la actividad beta basal correlaciona con una respuesta peor. Nuestros hallazgos electrofisiológicos sugieren que uno de los efectos a largo plazo de la EMTr es la reorganización de los circuitos neuronales implicados en la depresión.

Abstract

Background. Major depressive disorder is an important world health problem and it has been projected for 2020 to be the second cause of disability just below ischemic heart disease. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) allows non-invasive brain cortical electrical stimulation, relatively painless and with few side effects. Its antidepressant effect has been studied mainly by the stimulation at frequencies > 5 Hz over left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and in a lesser extent at frequencies ≤ 1 Hz over right DLPFC. Quantitative electroencephalogram (QEEG) allows to study of cortical oscillatory activity through frequency bands, to search for clinical correlates underlying psychiatric disorders and to evaluate diverse therapeutic effects. Currently, the number of studies comparing the effect of left and right rTMS is limited and among them, left rTMS at 5 Hz has not been applied. Besides, those stimulation parameters has not been explored by means of QEEG. **Aim.** Compare clinical and electroencephalographic effect of left at 5 Hz or right at 1 Hz rTMS treatment. **Method.** Twenty depressed patients according to DSM-IV diagnostic criteria were studied. They were randomly assigned to receive rTMS treatment applied over left or right DLPF at 5 or 1 Hz respectively. An EEG recording was acquired at baseline and other at the end of treatment. Pre and post treatment broad and narrow band spectral parameters and EEG sources were compared. Clinimetric assessment was made using Hamilton Depression and Anxiety Rating Scales, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, and Beck Depression Inventory. **Results.** No significant differences were found on clinical response to rTMS treatment between groups. Less individual response to treatment was observed among subjects of right 1 Hz group. The main effect of rTMS on QEEG was produced on narrow band spectral parameters in the right 1 Hz group, where a decrease in post-treatment alpha and mostly beta Z values over frontal, central and temporal regions was observed. These results were confirmed with a decrease in current density on beta range of frequency. Clinical response to rTMS positively correlates with pre-treatment theta activity and negatively with pre-treatment beta activity. **Conclusions.** There are no significant differences in antidepressant response to rTMS treatment between groups. Besides, rTMS does not induce observable changes on broad band spectral parameters. Post-treatment changes on narrow band spectral parameters were more evident for the right 1 Hz stimulation group. Theta activity at baseline correlates with a better clinical response to treatment while beta activity at baseline correlates with a worse clinical response to rTMS. Our findings suggest the reorganization of neural circuits involved on depression as a long term rTMS aftereffect.

1. Antecedentes

1.1 Trastorno depresivo mayor

1.1.1 Descripción y epidemiología

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad que, de acuerdo con el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR), se clasifica dentro de los trastornos del afecto. El TDM se caracteriza por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores. La sintomatología debe persistir al menos por dos semanas y cada episodio abarca 5 o más de los siguientes síntomas (APA, 2000):

- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días según lo indica el sujeto (por ejemplo, se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (por ejemplo, llanto).
- Disminución importante del interés o de la capacidad para el placer (disfrutar la vida) en todas o casi todas las actividades.
- Pérdida importante de peso (sin haber hecho régimen) o aumento significativo de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi cada día.
- Insomnio o hipersomnia (sueño durante el día).
- Agitación o enlentecimiento psicomotores.
- Fatiga o pérdida de la energía.
- Sentimientos excesivos o inapropiados de inutilidad o de culpa (no simplemente los autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
- Disminución de la autoestima y de la confianza en sí mismo.
- Disminución de la capacidad para pensar, tomar decisiones o concentrarse.
- Visión pesimista, poco promisorio o "negra" del futuro.
- Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

Prevalencia

De acuerdo con el DSM-IV-TR (APA, 2000), el riesgo para padecer el TDM a lo largo de la vida en muestras de población general varía entre el 10 y el 25 % para las mujeres y entre el 5 y 12 % para los hombres. La prevalencia del TDM en adultos en muestras de población general oscila entre el 5 y el 9 % para las mujeres y entre el 2 y 3 % para los hombres. Estas tasas de prevalencia no parecen estar relacionadas con la raza, el estado civil, el nivel de estudios o de ingresos económicos.

Curso

El TDM puede empezar a cualquier edad y la edad promedio de inicio es la mitad de la tercera década de la vida. Aproximadamente, se puede esperar que el 50-60 % de los sujetos con un episodio único de TDM, tengan un segundo episodio. En los que esto sucede, existe una posibilidad del 70 % de tener un tercero y para los que han tenido tres episodios, un 90 % de tener el cuarto. Así, el número de episodios previos predice la probabilidad de presentar un episodio depresivo mayor posterior. No obstante, los episodios depresivos mayores pueden desaparecer completamente en aproximadamente dos terceras partes de los casos y no desaparecer, o hacerlo sólo parcialmente, en alrededor de un tercio de los casos. Los sujetos que presentan sólo una remisión parcial tienen más probabilidades de presentar otros episodios y de continuar con el patrón de recuperación parcial inter-episódica. Por tanto, el curso del TDM con recuperación inter-episódica total o sin ella, puede tener valor pronóstico (APA, 2000).

Los estudios de seguimiento del curso natural sugieren que después de 1 año del diagnóstico de un episodio depresivo mayor, el 40 % de los sujetos aún presenta síntomas que son de la suficiente gravedad como para cumplir los criterios para un episodio depresivo mayor; aproximadamente el 20 % sigue teniendo algunos síntomas que ya no cumplen los criterios completos para un episodio depresivo mayor y un 40 % no presenta trastorno del estado de ánimo. La gravedad del episodio depresivo mayor inicial parece predecir de la persistencia del trastorno.

Comorbilidad

El TDM es un trastorno altamente comórbido con otros trastornos psiquiátricos y médicos (Papakostas, 2009). En una encuesta epidemiológica nacional realizado en los Estados Unidos, que incluyó a más de 43,000 adultos, se encontró que el TDM estuvo relacionado significativamente a otros trastornos psiquiátricos, especialmente a la dependencia de sustancias, trastorno de ansiedad generalizada y de pánico, y diversos trastornos de la personalidad (Hasin, Goodwin, Stinson, & Grant, 2005). Resultados similares habían sido descritos previamente por (Melartin et al., 2002). Ellos estudiaron 269 pacientes con TDM y encontraron que la gran mayoría (79 %) sufría de uno o más trastornos mentales comórbidos que incluían trastorno de ansiedad (57 %), alcoholismo (25 %) y trastornos de personalidad (44 %).

La importancia de la asociación entre TDM y los trastornos de ansiedad se evidencia en el hecho de que los pacientes deprimidos con mayor nivel de ansiedad demoran un tiempo significativamente más largo en recuperarse, son más susceptibles de cursar con tratamientos polifarmacológicos, registran una incidencia mayor de suicidio y sufren de episodios de depresión con más frecuencia (Angst, 1997a; Fawcet & Kravits, 1983). Es por eso que se ha señalado que los síntomas de ansiedad deben ser tomados en cuenta en la selección del antidepresivo más adecuado con el propósito de optimizar el efecto del tratamiento y la velocidad de recuperación (Liebowitz, 1993).

Se ha observado que los síntomas de depresión son más graves en los pacientes que han tenido ataques de pánico y que, aquellos en los que el TDM se asocia al trastorno obsesivo compulsivo, se demoran más en recuperarse de los síntomas depresivos (Coryell, Endicott, & Winokur, 1992).

Los sujetos con TDM también presentan más enfermedades físicas que los no deprimidos, a las cuales se añaden los síntomas somáticos y discapacidades causados por el propio TDM (Coulehan, Schulberg, Block, Janosky, & Arena, 1990).

Patrón familiar

El TDM es 1.5 a 3 veces más frecuente en los familiares biológicos de primer grado de las personas con este trastorno que en la población general. También se ha observado cierto patrón familiar en la asociación del TDM con otras entidades psiquiátricas; por ejemplo, hay pruebas de un mayor riesgo de dependencia al alcohol en familiares

biológicos de primer grado adultos así como un aumento de la incidencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en los hijos de adultos con TDM (APA, 2000).

Repercusiones sociales de la depresión

De acuerdo al DSM-IV-TR, los episodios de TDM se producen a menudo después de un estrés psicosocial grave, como la muerte de un ser querido o el divorcio y algunos estudios sugieren que los acontecimientos psicosociales estresantes desempeñan un papel importante en la precipitación del primer episodio o de los posteriores (APA, 2000).

Estudios en los que se han incluido datos de más de 11,000 pacientes, en los Estados Unidos, han mostrado que los síntomas del TDM generan deterioro en el bienestar y funcionamiento de los pacientes a la par de trastornos médicos crónicos tales como diabetes, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión y enfermedades cardíacas. También se ha reportado que, después de dos años de seguimiento, cerca del 40% de los pacientes con TDM todavía muestra deterioro del funcionamiento psicosocial y que la regla es una recuperación funcional parcial (Angst, 1997b; Wells, Burnam, Rogers, Hays, & Camp, 1992).

La depresión puede causar graves consecuencias en la vida de quien la padece como son ansiedad, abatimiento, pérdida del sueño y del apetito así como falta de interés en realizar actividades. Sin embargo, la peor consecuencia del TDM son las ideas de suicidio y la comisión del mismo. Este es el punto final de una depresión que no se ha tratado de una manera conveniente. Según Szanto, Kalmar, Hendin, Rihmer y Mann (2007), aún cuando las tasas de suicidio presentan gran variación entre los países, éste se puede considerar una de las causas principales de mortalidad a nivel mundial y obliga al desarrollo de programas de prevención para el mismo, sobre todo en las regiones de alto riesgo.

Los estudios epidemiológicos sobre la depresión ubican a este trastorno como un problema de salud pública importante (Greenberg et al., 2003), que representa una carga económica considerable para los miembros de la familia y la sociedad (Broadhead, Blazer, George, & Tse, 1990).

1.1.2 Evaluación de la severidad del trastorno

Con la aparición en las décadas de los 50 y 60 del siglo pasado de nuevos psicofármacos que provocaban cambios súbitos en las conductas psicopatológicas, surgió la necesidad de crear pruebas que valoraran con precisión la severidad sintomática y la eficacia de los tratamientos (Clarkin & Hurt, 1989). A partir de entonces se han ido desarrollando escalas de valoración que cuentan con criterios que intentan cuantificar en todas y cada una de sus dimensiones, los síntomas de las enfermedades mentales (Amores-Guevara, 2003).

Por tanto, la valoración integral de los pacientes psiquiátricos debe ser considerada el paso previo antes de establecer cualquier proceso terapéutico, farmacológico o de otro tipo. Esto conlleva la aplicación de instrumentos clinimétricos que ayuden a estimar la severidad de la sintomatología (Salvador, Romero, & González, 2000). No obstante, es importante mencionar que el uso de estas técnicas de medición no debe anteponerse en ningún caso a la historia clínica y al juicio del profesional, ni sustituir a la exploración psicopatológica y conductual en el marco de una entrevista clínica (Fernández-Ballesteros & Macià, 1999).

Entre las escalas más utilizadas para evaluar la severidad sintomática de la depresión se encuentran la Escala de Hamilton para Depresión, la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg y el Inventario de Depresión de Beck. Asimismo se cuenta con la Escala de Hamilton para Ansiedad que determina la severidad de este síntoma. Todas ellas se describen a continuación.

Escala de Hamilton para Depresión

La Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS, por sus siglas en inglés) es una escala heteroaplicada para población adulta, que fue publicada en el año 1960 por Max Hamilton y actualmente es una de las escalas más utilizadas en investigación médica. Está diseñada para evaluar cuantitativamente la gravedad de síntomas tales como insomnio, agitación, ansiedad, pérdida de peso y estimar sus cambios (Hamilton, 1960).

El cuestionario está conformado por 21 preguntas de opción múltiple, con 3 ó 5 posibles respuestas (los valores se asignan de 0 a 2 y de 0 a 4). A partir de la información obtenida en la entrevista clínica, el aplicador selecciona la opción que se ajusta más a la

severidad de la enfermedad (0: ausente, 2 y 4: máximo de gravedad). Las primeras 17 preguntas se refieren a los síntomas propios de la depresión y las preguntas de la 18 a la 21 se relacionan con información sobre el tipo clínico de depresión o con síntomas raros (paranóicos, obsesivos, etc). La escala tiene como punto de corte 18 puntos para indicar TDM moderado y 30 puntos para TDM severo. La puntuación máxima de la escala es igual a 52 (Hamilton, 1960, 1967; Knesevich, Biggs, Clayton, & Ziegler, 1977; Ramos-Brieva & Cordero-Villafáfila, 1986) (Anexo I).

Escala de Montgomery-Asberg para Depresión

La Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés) fue diseñada específicamente para evaluar el cambio en la intensidad de la sintomatología depresiva como resultado de una intervención terapéutica. Es una escala heteroaplicada de 10 preguntas que evalúa sobre todo síntomas cognitivos y de alteración del estado de ánimo. Para cada ítem la escala contempla 7 niveles de intensidad/gravedad, con puntuaciones de 0 a 6, de los cuales cuatro (0-2-4-6) están predefinidos y los tres restantes (1-3-5) se reservan para situaciones intermedias en las que no es posible asignar con claridad el grado de intensidad sintomática a alguno de los niveles predefinidos (Montgomery & Asberg, 1979) (Anexo II).

Inventario de Beck

El Inventario de Depresión de Beck (BDI, por sus siglas en inglés) es un instrumento ampliamente utilizado para la valoración de síntomas depresivos en adultos y adolescentes mayores de 13 años de edad. La versión original se introdujo en 1961 por Beck, Ward, Mendelson, Mock y Erbaugh, como una prueba autoaplicada.

Este es un instrumento de 21 preguntas, cada una de los cuales se califica en una escala que va desde 0 hasta 3. Al final, se suman las puntuaciones y se obtiene un total cuyo máximo es 63. Esta prueba tiene como punto de corte para depresión un valor de 18 puntos (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Su contenido enfatiza el componente cognitivo de la depresión, ya que los síntomas de esta esfera representan el 50 % de la puntuación total del cuestionario, siendo los síntomas de tipo somático-vegetativo el segundo bloque de mayor peso (Schotte, Maes, Cluydts, De Doncker, & Cosyns, 1997) (Anexo III).

Escala de Hamilton para Ansiedad

La Escala de Hamilton para Ansiedad (HARS, por sus siglas en inglés) es la más utilizada para medir la ansiedad (Bruss, Gruenberg, Goldstein, & Barber, 1994). Se trata de un instrumento heteroaplicado por un clínico tras una entrevista, que consta de 14 preguntas. El aplicador asigna una puntuación de 0 a 4 para cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia de los síntomas. Se pueden obtener dos puntuaciones que corresponden a “ansiedad psíquica” y a “ansiedad somática”. Es aconsejable distinguir entre ambas a la hora de valorar los resultados de la escala. No existen puntos de corte. Una mayor puntuación indica mayor intensidad de la ansiedad. La escala HARS es sensible a las variaciones de la ansiedad a través del tiempo o tras recibir tratamiento (Hamilton, 1959) (Anexo IV).

1.1.3 Aspectos fisiopatológicos

Las investigaciones realizadas a partir de la segunda mitad del siglo XX originaron las primeras teorías modernas sobre la patogénesis de los trastornos psiquiátricos y estuvieron basadas, en gran parte, en los mecanismos de acción de los primeros agentes psicofarmacológicos efectivos como fueron la clorpromazina, la imipramina y los inhibidores de la monoamino oxidasa. A su vez, esto dio lugar a un tema recurrente en el estudio de la depresión: basar las teorías de la fisiopatología sobre las acciones de los antidepresivos. En particular, se ha apoyado la idea de que la depresión resulta de la deficiencia relativa de un neurotransmisor determinado y que prolongando la permanencia o concentración del neurotransmisor en la sinapsis, con antidepresivos que inhiben su recaptura, se revierte funcionalmente dicha deficiencia (Garlow & Nemeroff, 2004).

Neurotransmisores

Se han realizado diversas investigaciones tratando de esclarecer la patogénesis de los trastornos depresivos que involucran a la mayoría de los principales sistemas de neurotransmisión: noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico, peptidérgico y otros sistemas. Sin embargo, la evidencia acumulada en varias décadas ha revelado alteraciones consistentes en los sistemas noradrenérgico y

serotoninérgico, los cuales parecen ser fundamentales para la fisiopatología de la depresión y, cada uno por separado o ambos, están involucrados en el mecanismo de acción de la mayoría de los antidepresivos. Hay también hallazgos interesantes con otros neurotransmisores que incluyen a la dopamina y al factor liberador de corticotropina pero han sido menos estudiados (Garlow & Nemeroff, 2004).

Las primeras hipótesis biológicas acerca de la fisiopatología de la depresión se enfocaron sobre los sistemas monoaminérgicos. Con respecto a la noradrenalina (NA), surgió la hipótesis que postulaba que la depresión era el resultado de un déficit central de este neurotransmisor (Bunney & Davis, 1965; Schildkraut, Gordon, & Durell, 1965).

Dicha hipótesis se basaba en la observación de que muchos fármacos con efecto estimulante-antidepresivo (DOPA, anfetaminas, salbutamol, antidepresivos tricíclicos) tenían un efecto activador de la NA y aumentaban la concentración sináptica de este neurotransmisor, mientras que otras sustancias que producían depleción o bloqueo de NA (reserpina, alfametil dopa, propranolol, alfametilparatirosina) producían síntomas semejantes a la depresión.

Otra de las hipótesis fue la de la deficiencia indolamínica (Coppin, 1967; Lapin & Oxenkrug, 1969), la cual planteaba que el déficit cerebral de serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5-HT) era responsable de la enfermedad depresiva, basándose en el hallazgo de que la utilización como antihipertensivo de la reserpina, alcaloide que vacía los depósitos intraneuronales de 5-HT, provocaba depresión en un porcentaje elevado de pacientes hipertensos (Goodwin & Bunney, 1971). Por otro lado se observó que los fármacos que aumentaban la 5-HT sináptica, como la 5-hidroxitriptamina misma, el L-triptófano, algunos antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), mejoraban la sintomatología depresiva.

Una versión más reciente de la hipótesis monoaminérgica ha surgido a partir de hallazgos con la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) que muestran como la monoamino oxidasa A (MAO-A), la enzima que metaboliza las monoaminas, puede estar sobreactivada en los sujetos con depresión (Meyer et al., 2006). Del mismo modo, estudios genéticos han asociado consistentemente a la depresión con alteraciones en los genes relacionados con la MAO-A (Huang et al., 2007; Yu et al., 2005). No obstante, existen otros genes implicados en la biología de la

depresión, uno de ellos es el gen del transportador de serotonina (5-HTT), del cual se ha referido un efecto modulador en la depresión y que probablemente predice este trastorno ante los eventos estresantes, especialmente en los sujetos portadores de uno o dos alelos cortos de este gen (Caspi et al., 2003).

A partir de la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, las investigaciones comenzaron a dirigirse hacia el sistema serotoninérgico. De esta forma, se ha demostrado en estudios post-mortem un aumento en la densidad de sitios de unión al receptor de serotonina 5HT2 y una reducción del número de sitios del 5-HTT en el tejido cerebral de pacientes depresivos y víctimas de suicidio (Owens & Nemeroff, 1994). Asimismo, se ha encontrado que los autorreceptores serotoninérgicos 5HT1A en el rafe dorsal del mesencéfalo se encuentran incrementados en sujetos con depresión mayor que cometieron suicidio (Stockmeier et al., 1998).

Por otro lado, en estudios con PET (Sargent et al., 2000) y con tomografía con emisión de fotón único (SPECT) (Malison et al., 1998) se ha encontrado reducción en los sitios de unión a los autorreceptores 5HT1A en el cerebro de sujetos con depresión.

Con relación a la dopamina (DA), se ha observado que el precursor dopaminérgico L-DOPA tiene un efecto benéfico sobre la depresión y que el principal catabolito de la DA (el ácido homovanílico) se encuentra disminuido en los pacientes deprimidos, lo cual se ha vinculado con una buena respuesta antidepressiva. Sin embargo, no se han demostrado diferencias entre pacientes con depresión y voluntarios sanos cuando se han utilizado retos farmacológicos que exploran el sistema dopaminérgico a través de la respuesta neuroendócrina que involucra, por ejemplo, a los niveles de prolactina y a la hormona del crecimiento. Esto puede deberse a que los receptores dopaminérgicos del sistema tubero-infundibular, no se encuentran involucrados en las anomalías que se atribuyen al sistema dopaminérgico mesocortical (Salin-Pascual, 2008).

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Los estudios acerca del funcionamiento endócrino en pacientes depresivos han revelado anomalías del funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que consisten, fundamentalmente, en un trastorno en la secreción de cortisol (Nemeroff, Ranga, & Krishnan, 1992).

Las investigaciones sugieren que la disfunción hipotalámica principal en la depresión puede consistir en un aumento del número de neuronas del núcleo paraventricular que contienen factor liberador de corticotropina y que se traduciría en una hipersecreción de éste por el hipotálamo (Raadsheer, Hoogendijk, Stam, Tilders, & Swaab, 1994; Raadsheer et al., 1995). Lo anterior puede desencadenar el crecimiento de la hipófisis, un incremento de la secreción de hormona adrenocorticotropa, el crecimiento de la glándula suprarrenal y una elevación de los niveles basales de cortisol (Axelson et al., 1992; Beck-Friis et al., 1985; O'Toole, Sekula, & Rubin, 1997; Rubin, Phillips, McCracken, & Sadow, 1996).

Alteraciones del sistema inmune

En los pacientes con TDM se han encontrado niveles elevados de citocinas proinflamatorias, por lo que los mediadores inmunes denominados citocinas (interleucinas, interferón y factor de necrosis tumoral) parecen jugar un papel importante en este trastorno (Maes, 1993)

Estas citocinas podrían activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal de un modo directo a través de sus efectos sobre el factor liberador de corticotropina o, indirectamente, al producir resistencia al receptor de glucocorticoides, lo que puede llevar a una hiperactividad de dicho eje (Besedovsky & del Rey, 1996; Yirmiya, 1996).

Por otra parte, las citocinas proinflamatorias pueden alterar los sistemas de transmisión monoaminérgica en varias regiones cerebrales; un ejemplo de ello es la evidencia de reducción de la disponibilidad de L-triptófano que a su vez lleva a una disminución de los niveles de serotonina (Dunn & Wang, 1995).

Neuroimágenes: alteraciones anatómicas y funcionales

Aunque muchas regiones han sido implicadas en la regulación de las emociones, todavía no se conoce lo suficiente acerca de los circuitos neurales que sustentan el afecto normal así como sobre las anormalidades del mismo que constituyen el sustrato anatómico de la depresión (Ricardo-Garcell et al., 2009).

Los hallazgos fundamentales en el TDM, utilizando imágenes estructurales, son: disminuciones en los volúmenes del lóbulo frontal, el hipocampo y los ganglios basales (Brody, Barsom, Bota, & Saxena, 2001). Otras anormalidades incluyen a la corteza

prefrontal dorsolateral (CPF DL), la corteza anterior del cíngulo (CAC) y al lóbulo temporal (Brody et al., 2001; Drevets, Gadde, & Krishnan, 2004; Galynker et al., 1998; Liotti & Mayberg, 2001). Fitzgerald, Oxley et al. (2006) reportaron una heterogeneidad considerable en los resultados de los estudios relacionados con la CPF DL en pacientes con TDM, aunque los cambios observados en el área 9 de Brodmann fueron relativamente consistentes pero sin una lateralidad hemisférica preferente.

Thomas et al. (2002) demostraron la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca profunda, particularmente en la CPF DL; mientras que otros investigadores Bae et al. (2006) y Taylor et al. (2004) utilizaron imágenes por tensores de difusión para examinar las anomalías microestructurales de la sustancia blanca de la CPF DL y la CAC. Por su parte Bae et al. (2006) observaron que los sujetos deprimidos tenían mayores anomalías en la sustancia blanca de la CAC derecha, de los giros frontales superiores y del giro frontal medio izquierdo.

Los estudios de neuroimágenes funcionales (SPECT, PET, imágenes por resonancia magnética funcional) han mostrado una disminución global del metabolismo cerebral en las cortezas prefrontal medial y dorsolateral, la corteza del cíngulo y los ganglios basales. También se han referido cambios en el flujo sanguíneo cerebral en el hipocampo y en la amígdala (Dougherty & Rauch, 2007; Drevets, 2001; Drevets et al., 2004; Graff-Guerrero, Gonzalez-Olvera, Mendoza-Espinosa, Vaugier, & Garcia-Reyna, 2004; Liotti & Mayberg, 2001; Nadeau et al., 2002). Por otra parte, existen referencias de disminución del flujo sanguíneo (Galynker et al., 1998; Mayberg et al., 1999) y del metabolismo cerebrales (Biver et al., 1994) en la corteza parietal derecha de los pacientes deprimidos. Es interesante señalar que se ha reportado una normalización del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebrales posterior al tratamiento antidepresivo (Nadeau et al., 2002).

Por su parte, Graff-Guerrero et al. (2004) utilizando imágenes con SPECT, correlacionaron el flujo sanguíneo cerebral basal con las puntuaciones de la HDRS, en 14 pacientes con TDM. Ellos encontraron que algunos reactivos mostraron correlación con la actividad de la corteza prefrontal anterior, la corteza del cíngulo, la ínsula y el lóbulo temporal. Existió una correlación directa entre el flujo sanguíneo de la corteza frontal dorsolateral derecha y el ánimo depresivo, los síntomas gastrointestinales, el

insomnio tardío, la ansiedad somática y los síntomas paranoides; mientras que los síntomas de culpa y la ansiedad psíquica correlacionaron positivamente con el flujo de la corteza anterior y medial del cíngulo.

Después de revisar los principales aspectos que se vinculan a la fisiopatología del TDM, no resulta sorprendente que el defecto primario del trastorno no haya sido identificado aún con precisión.

Una enfermedad como el TDM, que presenta síntomas en muchos dominios neuroconductuales, que incluyen afecto y emoción, cognición, percepción, función autonómica, función homeostática y respuesta al estrés, se esperaría que causara alteración de los sistemas neuroquímicos que regulan estos procesos. Sin embargo, existe una gran redundancia y reserva funcional dentro del sistema nervioso central, de modo que los cambios patológicos que conducen a la depresión podrían ser rápida y difusamente compensados por otro sistema neuroquímico; por lo que muchos de los cambios en la neurotransmisión documentados al principio de esta sección, podrían ser manifestaciones adaptativas a la depresión y no estar todos relacionados al proceso patológico primario (Garlow & Nemeroff, 2004).

1.1.4 Tratamiento

El tratamiento del TDM es fundamentalmente farmacológico. Se recomienda que vaya acompañado por una psicoterapia de apoyo al paciente y de orientación psicoeducativa a los familiares del mismo respecto a lo que pueden y deben realizar para ayudar a la persona que padece el trastorno. La finalidad del tratamiento es mejorar la situación anímica, restablecer un adecuado funcionamiento de las capacidades socio-laborales así como mejorar, en general, la calidad de vida del paciente, disminuyendo la morbilidad y mortalidad y evitando en lo posible las recaídas. El tratamiento profiláctico farmacológico y psicoterapéutico es de gran importancia ya que tiene como fin evitar que estos episodios no se repitan y, en el caso de producirse uno nuevo, que éste tenga una menor duración e intensidad (APA, 2000).

Farmacológico

De acuerdo a Salin-Pascual (2008), existen diferentes familias de antidepresivos y una característica común a la mayoría de ellos es que aumentan los niveles de noradrenalina, de serotonina y en menor grado de dopamina en la hendidura sináptica. Según este autor, los antidepresivos se agrupan en diez familias:

- a) Inhibidores de recaptura de noradrenalina: desimipramina, nortriptilina, protriptilina, maprotilina, reboxetina.
- b) Inhibidores de recaptura de dopamina: bupropión.
- c) Inhibidores de recaptura de serotonina: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram.
- d) Activadores de recaptura de serotonina: tianeptina.
- e) Inhibidores mixtos de recaptura de serotonina y noradrenalina: imipramina, doxepina, amitriptilina, trimipramina, venlafaxina, lefopramina, duloxetina, milnacipram.
- f) Inhibidores de la monoamino oxidasa: 1. Irreversibles: fenelcina, tranilcipromina, isocarboxasida; 2. Reversibles: moclobeminda, brofaromina, befloxatone.
- g) Agentes liberadores de monoaminas: dextroanfetaminas, metilfenidato, pemolina, mirtazapina.
- h) Agonistas de receptores 5HT-1A (parciales): buspirona, gespirona.
- i) Agonistas de receptores a benzodiazepinas: alprazolam.
- j) Fármacos con acción mixta: trazodona, nefazolona, amoxapina, clorimipramina.

Todos los antidepresivos presentan una latencia de 2 a 4 semanas entre el comienzo de la administración y el inicio del efecto terapéutico (Salin-Pascual, 2008). Un meta-análisis reciente (Cipriani et al., 2009) señaló que durante la fase aguda del tratamiento, comprendida dentro de las primeras 8 semanas, la mirtazapina, el escitalopram, la venlafaxina y la sertralina fueron más eficaces en su efecto antidepresivo que la duloxetina, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la reboxetina. Por otro lado, el escitalopram, la sertralina, el citalopram y el bupropión fueron mejor tolerados que otros antidepresivos de nueva generación.

Se considera que el mantenimiento del tratamiento es beneficioso aún cuando los síntomas hayan remitido, ya que se ha documentado que si la medicación se retira enseguida de que se ha establecido la respuesta inicial, los síntomas reaparecen en el 50% de los pacientes.

Por ello, la mayoría de los investigadores consideran que el tratamiento debe continuarse cuando menos entre cuatro y seis meses después de que el paciente esté libre de sintomatología. Para aquellos pacientes con historia de TDM crónico, se recomienda un mantenimiento más largo (Greden, 1993; Montgomery, Green, Baldwin, & Montgomery, 1989; Prien, 1990; Thase, 1990).

Se ha documentado que el mantenimiento del tratamiento antidepresivo produce una reducción sustancial en la recurrencia de la depresión, aún en los pacientes con curso crónico del trastorno (Kocsis et al., 1996). Por tal motivo, es frecuente la indicación de mantener el tratamiento por dos o tres años (Montgomery & Montgomery, 1992; Solomon & Bauer, 1993). En ese sentido, los centros colaboradores de la Organización Mundial de la Salud sugieren el mantenimiento profiláctico del tratamiento en los pacientes que han padecido múltiples episodios depresivos en los últimos cinco años (WHO, 1989).

Es común la comparación de la eficacia terapéutica de la psicoterapia y la farmacoterapia. En 2008, Cuijpers, van Straten, Andersson y van Oppen, (2008) publicaron los datos de un meta-análisis en el que se comparó el efecto de ambos procedimientos terapéuticos en la depresión. Ellos encontraron que la farmacoterapia fue más eficaz que el tratamiento psicológico; sin embargo, la diferencia fue pequeña y probablemente no significativa desde una perspectiva clínica. En este mismo estudio se señaló que los abandonos de la psicoterapia fueron significativamente menores en comparación con la farmacoterapia, lo cual probablemente se relacione con las molestias y efectos colaterales del uso de antidepresivos, que influyen en el poco apego y el abandono del tratamiento. Además, la mayoría de los pacientes prefiere un tratamiento psicoterapéutico a uno farmacológico.

El poco apego farmacológico es la causa más frecuente de una respuesta terapéutica débil. Al respecto, se sabe que el 25% de los pacientes abandonan el tratamiento en el primer mes, el 44% en el primer trimestre y un 60% dentro de los seis meses iniciales (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007; Soler Insa & Gascón,

1999). Es por ello, que diversos autores insisten en que lo más eficaz es la combinación de la medicación más psicoterapia como tratamiento profiláctico y de mantenimiento en la depresión (Frank et al., 1990; Kocsis et al., 1996; Kupfer, 1993; Kupfer et al., 1992; Montgomery et al., 1988; Reynolds, Frank, Perel, Mazumdar, & Kupfer, 1995)

Terapia cognitivo conductual (TCC)

La TCC es la estrategia de intervención psicoterapéutica más utilizada y con mejores resultados en todo el mundo y ha demostrado de manera consistente sus beneficios en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos y en particular en el TDM. Este tratamiento opera sobre las conductas, los pensamientos, las emociones y las respuestas fisiológicas disfuncionales de la persona, sin cuestionar la integridad humana (Caballo, 1999).

La TCC se apoya en una serie de técnicas que permiten enriquecer la intervención psicoterapéutica, entre ellas la biorretroalimentación, la neuroretroalimentación, la resolución de problemas, el entrenamiento en habilidades sociales, el autorregistro y el entrenamiento en relajación (Philips & Wiener, 1986). Según Beck (1963), el paciente con TDM se rige por dos tipos de creencias nucleares básicas: la incapacidad de ser amado y la creencia de desamparo y afirma que estas cogniciones no se modifican nunca, independientemente del tratamiento al que el paciente sea sometido, sin embargo, el paciente puede aprender nuevos patrones de comportamiento y redefinir sus creencias mediante la llamada “reestructuración cognitiva” (Lazarus & Averill, 1972).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Aunque los mecanismos de esta forma de tratamiento no están del todo claros, la TEC sigue siendo uno de los tratamientos más efectivos para la mayoría de los pacientes con depresiones severas (Salin-Pascual, 2008) o para aquellos que tienen baja tolerancia al tratamiento farmacológico (Ezion, Levy, Levin, & Neumann, 1990; Frank, Karp, & Rush, 1993). Sin embargo, no existe consenso actualmente acerca de si la TEC puede ser indicada como un tratamiento regular para la depresión (Kramer, 1987)

Entre los probables mecanismos de acción de la TEC se ha señalado la disminución del número de receptores beta-adrenérgicos, la cual es gradual en la medida que progresa el número de sesiones de TEC y posiblemente se relacione con un incremento en la

liberación de noradrenalina. También se ha propuesto que la TEC produce aumento de la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos.

En el caso de la serotonina, además de un incremento de sus receptores, existe evidencia de que los tratamientos crónicos inducen un aumento de la actividad serotoninérgica. La función colinérgica también se ve modificada, ya que hay estudios que apuntan a que los niveles de acetilcolina aumentan en el líquido cefalorraquídeo después de la administración de la TEC. En cuanto al GABA, se ha sugerido que este tratamiento produce un incremento de la actividad GABAérgica (Salin-Pascual, 2008).

Luminoterapia o fototerapia

Esta modalidad se utiliza especialmente en las depresiones ligadas a los cambios estacionales, que se manifiestan con fatiga, somnolencia excesiva, desánimo e irritabilidad que pueden afectar a una persona que durante la mayor parte del año lleva una vida normal y, cuando llegan los meses de frío, presenta un cambio considerable en su carácter (Robins & Regier, 1990).

1.2 Estimulación magnética transcraneal (EMT)

1.2.1 Historia y fundamentos técnicos

La estimulación con corrientes eléctricas de la corteza cerebral humana expuesta fue descrita inicialmente por Bartholow (1874), quien señaló que las corrientes generaban movimientos en el lado opuesto del cuerpo.

El primer experimento con estimulación magnética fue llevado a cabo por D'Arsonval, en 1896, quien reportó “fosfenos y vértigo y en algunas personas síncope”, cuando la cabeza del sujeto era colocada dentro de una bobina de inducción (D'Arsonval, 1896).

La estimulación magnética de nervios fue lograda varias décadas después, inicialmente en una rana por Kolin, Brill y Broberg (1959) y, posteriormente, en nervios periféricos humanos por Bickford y Fremming (1965).

Estos últimos autores utilizaron campos magnéticos oscilantes que duraban 40 ms (Bickford & Fremming, 1965). En 1982, Polson, Barker y Freestone, describieron un prototipo de estimulador magnético para nervios periféricos. Ellos utilizaron pulsos con una duración de 2 ms y registraron por primera vez potenciales evocados motores obtenidos por la estimulación magnética del nervio mediano.

En los dispositivos de estimulación actuales la duración del pulso es típicamente más corta (Polson et al., 1982).

En 1985, el grupo encabezado por Barker, Jalinous y Freeston en Scheffield, Inglaterra, logró realizar estimulación magnética transcraneal con éxito e hicieron las primeras evaluaciones clínicas. Se comprobó que la EMT era útil para evaluar las vías motoras ya que, en sujetos sanos, la estimulación sobre la corteza motora producía contracciones en los músculos de la mano en aproximadamente 25 ms, cuando en múltiples condiciones neurológicas se manifiesta una conducción más lenta. Otras características descritas acerca de la TMS son que resulta indolora y sólo genera sensaciones de “piquetes” en el cuero cabelludo (Barker et al., 1985).

El equipo de estimulación magnética es un aparato relativamente simple que consiste en una fuente de poder que carga un banco de grandes capacitores, los cuales son rápidamente descargados a través de una bobina de EMT para crear el pulso de campo magnético. El equipo se encuentra provisto de circuitos para la monitorización de la temperatura de la bobina y de un panel de control para la intensidad y para la frecuencia de liberación de los pulsos en el caso de aparatos de estimulación repetitiva.

Los voltajes y corrientes pico se encuentran típicamente en el orden de 2,000 V y 10,000 A, respectivamente. Un interruptor electrónico de alto voltaje (Silicon-controlled rectifier [SCR]) es indispensable para crear pulsos extremadamente cortos ($\approx 250 \mu\text{s}$, aproximadamente $1/4000 \text{ s}$) necesarios para la estimulación efectiva. Los pulsos generados tienen actualmente por norma general una forma sinusoidal bifásica, con lo cual se logra la estimulación con niveles pico de 2.5 teslas (T) de campo magnético (Bohning, Shastri, McGavin et al., 2000; Bohning, Shastri, Wassermann et al., 2000) (Figura 1).

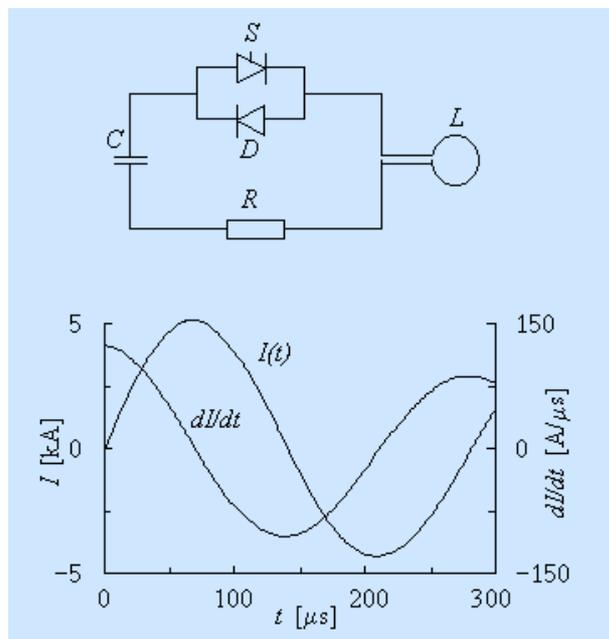


Figura 1. Se muestra el circuito eléctrico básico de un estimulador magnético. Consiste en un capacitor (C), un switch (S) y una bobina de estimulación (L). Junto con la resistencia (R), el capacitor y la bobina forman un circuito que, cuando se enciende, genera una breve onda sinusoidal bifásica que decae exponencialmente. En el eje de las ordenadas está representada la intensidad de corriente (kA) y en el de las abscisas el tiempo (μs). (Tomada de <http://www.biomag.hus.fi/tms/basic.html>).

Los dos tipos de bobina más utilizados son: redonda y bobina en “ocho”. Estas bobinas han sido diseñadas para alcanzar un campo magnético pico de 1.5 a 2.5 T (un campo de intensidad semejante al campo constante generado por un equipo de resonancia magnética) y que representa un campo magnético de unas 40, 000 veces el campo magnético de la tierra.

Actualmente se utilizan bobinas con forma de ocho, propuestas por Ueno, Tashiro, y Harada (1988). Estas consisten en dos bobinas circulares colocadas una junto a la otra, sobre el mismo plano y cuyas corrientes circulan en direcciones opuestas. Con esto se logra que los campos de ambos aros se sumen en su intersección, creando un volumen de campo magnético concentrado con forma cónica que se estrecha y disminuye en intensidad a medida que se acerca al ápex (Bohning, 2000) (Figura 2).

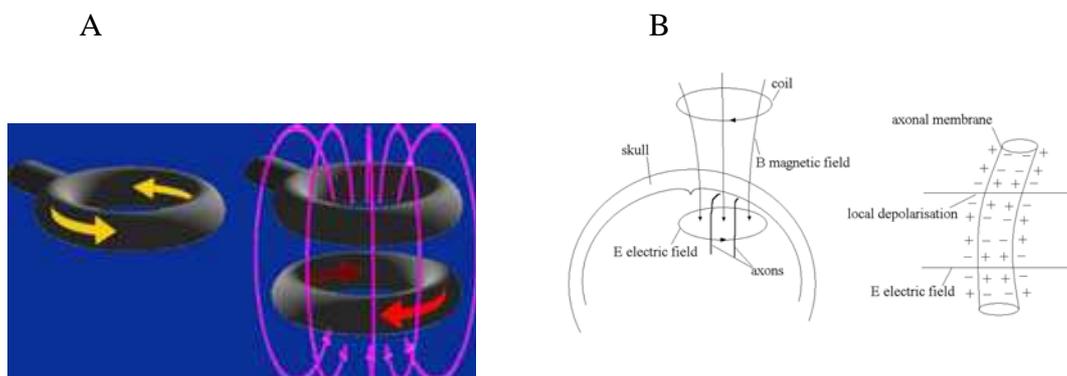


Figura 2. A) Se ilustra el flujo de la corriente eléctrica en los dos tipos de bobinas utilizados para aplicar la EMTr. B) El campo magnético, que atraviesa fácilmente la piel, el cráneo y las meninges, induce una corriente eléctrica en las neuronas que se encuentran adyacentes a la bobina. Esto lleva a la despolarización neuronal y a la generación de potenciales de acción.

A: Tomada de http://www.stanford.edu/~fumiko/psyc250_2008.files/Class9_TMS_NIRS.pdf; B: Tomada de Griskova, Hoppner, Ruksenas, y Dapsys (2006).

Este tipo de bobina induce un campo eléctrico más concentrado que las circulares (que fueron las primeras usadas) haciendo posible una focalización más precisa del estímulo ya que determina áreas de estimulación de hasta 5 mm de diámetro (Figura 3).

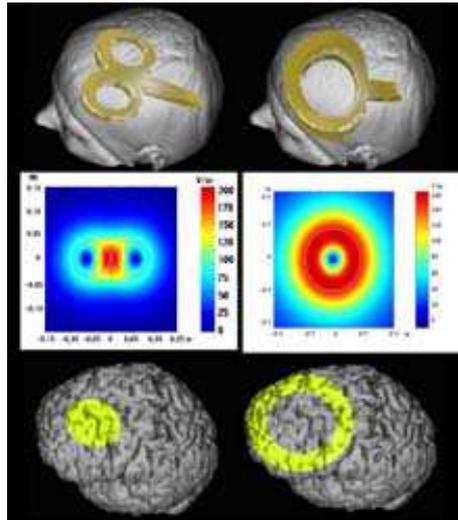


Figura 3. Distribución de los campos magnéticos eléctricos inducidos por una bobina de estimulación en forma de 8 (izquierda) y circular (derecha). La bobina en forma de 8 mostrada en esta figura tiene 56 mm de diámetro en la espira interna y 90 mm de diámetro en la espira externa (promedio 73 mm) y nueve espiras de hilo de cobre en cada ala. La bobina circular tiene 41.5 mm de diámetro en la espira interna, 91.5 mm en la espira externa (promedio de 66.5 mm) y 15 espiras de hilo de cobre.

(Tomada de http://www.stanford.edu/~fumiko/psyc250_2008.files/Class9_TMS_NIRS.pdf).

La aplicación de un solo pulso de EMT es conocida como EMT simple y la aplicación rítmica de varios pulsos es llamada EMT repetitiva (EMTr). Se denomina EMTr de baja frecuencia cuando la estimulación es $\leq 1\text{Hz}$ y, de alta frecuencia cuando ésta es $> 1\text{Hz}$ (Jiménez-Guenchi, González-Olvera, & Graff-Guerrero, 2002; Pascual-Leone & Tormos-Munoz, 2008). En diversos estudios se ha sugerido que la EMTr de alta frecuencia tiene un efecto facilitador, mientras que la de baja frecuencia tiene un efecto inhibitorio (Berardelli et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1998; Chen et al., 2003).

1.2.2 Mecanismo de acción de la EMT

La EMT es una técnica de uso extendido tanto en aplicaciones científicas como clínicas; sin embargo, subsisten lagunas importantes en lo que refiere a sus mecanismos de acción neuronal, particularmente al de la EMTr (Pascual-Leone & Tormos-Munoz, 2008).

En la EMT el campo magnético atraviesa los tejidos de la cabeza (piel, tejido subcutáneo, hueso y meninges) con baja resistencia e induce corrientes eléctricas en la corteza cerebral (Jiménez-Guenchi et al., 2002; Pascual-Leone & Tormos-Munoz, 2008).

La estimulación magnética no involucra el paso directo de corriente eléctrica a través del cuerpo de la neurona como lo hace la estimulación eléctrica pero la corriente inducida por el campo magnético es capaz de generar despolarización de las neuronas corticales (Barker, 1991). Es por esto que se ha considerado que la EMT es una forma de estimulación eléctrica sin electrodos (Rudiak & Marg, 1994).

En general, se sabe que la EMT involucra procesos neuronales tales como excitación, inhibición y plasticidad sináptica (Chen et al., 1997; Hallett, 2007; Kujirai et al., 1993; Pascual-Leone, Davey, Rothwell, Wassermann, & Puri, 2002; Pascual-Leone, Valls-Sole, Wassermann, & Hallett, 1994; Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007). Un principio básico de esta técnica es que la mayoría de los axones neuronales que se encuentran bajo la zona de la estimulación magnética, son estimulados eléctricamente de modo que disparan potenciales de acción y liberan neurotransmisores hacia la neurona postsináptica que pueden ser inhibidores, excitadores o neuromoduladores (Huerta & Volpe, 2009).

Se ha postulado que los efectos duraderos de la EMTr se producen gracias a la modificación transitoria de la eficacia sináptica de circuitos específicos a través de su acción sobre la corteza cerebral (Pascual-Leone & Tormos-Munoz, 2008). Sobre esta base se han delineado analogías con los mecanismos de depresión (LTD) y potenciación (LTP) sináptica a largo plazo. Así, la hipótesis más aceptada en torno al mecanismo de acción de la EMTr postula la existencia de un efecto inhibitor de la estimulación a frecuencias bajas (≤ 1 Hz) y uno excitador a frecuencias altas (> 1 Hz) (Fierro et al., 2005; Huerta & Volpe, 2009; Pell, Roth, & Zangen, 2010). Lo anterior, con base en evidencias que señalan por un lado, que la aplicación de trenes de 1Hz induce una disminución perdurable en los potenciales evocados motores (Chen et al., 1997; Muellbacher, Ziemann, Boroojerdi, & Hallett, 2000; Touge, Gerschlagel, Brown, & Rothwell, 2001) y, por otro, la estimulación con trenes ≥ 3 Hz genera progresivamente un incremento en la amplitud así como disminución de la latencia en potenciales motores evocados (Berardelli et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1998; Wu, Sommer, Tergau, & Paulus, 2000)

1.2.3 EMTr como tratamiento antidepresivo

Inicialmente se sugirió que la EMTr tenía propiedades de alterar el estado de ánimo al estimular la corteza motora (Bickford, Guidi, Fortesque, & Swenson, 1987). Posteriormente, otros estudios reportaron cambios en la memoria, el lenguaje y el afecto al aplicarla sobre las regiones frontales (Grafman et al., 1994; Jennum, Friberg, Fuglsang-Frederiksen, & Dam, 1994).

Actualmente, se considera que la EMTr tiene el potencial de modular selectivamente la actividad de las áreas cerebrales involucradas en los circuitos reguladores del afecto (George et al., 1995; Pascual-Leone, Catala, & Pascual-Leone, 1996). Una de las áreas en que se ha focalizado la mayor parte del trabajo de la EMTr como tratamiento en depresión, ha sido la corteza prefrontal dorsolateral (CPF_{DL}). Esta región se encuentra localizada en la cara lateral del giro medio frontal, es accesible a la estimulación por la bobina de EMT y está estrechamente interconectada con estructuras límbicas que han sido señaladas como mediadores importantes en la modulación del afecto y en la depresión mayor (Drevets, 2001; Soares & Mann, 1997).

Aún cuando los parámetros de estimulación varían de una investigación a otra, existen diversos estudios que han documentado la eficacia antidepresiva de la aplicación de EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral tanto izquierda (CPF_{DLi}) como derecha (CPF_{DLd}). Así, entre dichos reportes encontramos ensayos clínicos abiertos como el del grupo de (George et al., 1995), en el cual se aplicó EMTr a 25 Hz, diariamente a 6 pacientes hospitalizados resistentes al tratamiento farmacológico. Después de 5 días de tratamiento sobre la CPF_{DLi}, los puntajes en la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS) disminuyeron en un 26 %.

En otro estudio abierto realizado posteriormente, Figiel et al. (1998) aplicaron EMTr de alta frecuencia en 56 pacientes resistentes al tratamiento con depresión crónica a quienes se les había referido para TEC. Después de 5 días de EMTr a 10 Hz sobre la CPF_{DLi}, observaron un índice de respuesta (definido como una disminución $\geq 50\%$ en los puntajes de HDRS) de un 45 %. Pascual-Leone, Rubio, Pallardo y Catala (1996), utilizando un diseño cruzado con los mismos sujetos, encontraron que la EMTr de alta frecuencia de la CPF_{DLi} durante 5 días, tenía marcados efectos antidepresivos en

depresión psicótica, ya que 11 de 17 pacientes mostraron una disminución de más del 50 % en la HDRS.

Estos autores incluyeron también a un grupo control a quien se le aplicó un tratamiento simulado de EMTr sosteniendo la bobina en posición oblicua en relación con el cuero cabelludo con el cual se imitaron las sensaciones de la verdadera EMTr. A este procedimiento se le denomina estimulación placebo.

George et al. (1997) realizaron un estudio doble ciego de EMTr a 20 Hz sobre la CPFDLi, en 12 pacientes deprimidos resistentes a tratamiento y un grupo control con estimulación placebo. Después de 10 sesiones, la mejoría fue modesta (26% de disminución en HDRS) pero significativamente mayor que con el tratamiento placebo. Cabe mencionar que este estudio tuvo limitaciones ya que fue un diseño en el que no se controlaron todas las variables como, por ejemplo que algunos pacientes habían recibido medicación de mantenimiento.

En cuanto a la estimulación sobre la CPFDLd, Klein et al. (1999) en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con 71 pacientes deprimidos, aplicaron por dos semanas tratamiento activo (EMTr a 1 Hz) o simulado, utilizando una bobina redonda. En el grupo activo, 41 % de los pacientes tuvieron al menos un 50 % de disminución en HDRS y solo 17 % de los pacientes que recibieron placebo cumplieron los criterios de respuesta. En otra investigación, Januel et al. (2006) aplicaron EMTr a 1 Hz sobre la CPFDLd durante 4 semanas, en 27 pacientes con depresión unipolar libres de tratamiento, los cuales fueron aleatorizados para recibir estimulación activa o placebo. Ellos encontraron diferencias significativas entre estos grupos, con una respuesta al tratamiento mayor entre quienes recibieron EMTr activa.

EMTr con frecuencias alta y bajas y su relación con el hemisferio estimulado

La EMTr a bajas frecuencias (≤ 1 Hz.) tiene un riesgo considerablemente menor de producir convulsiones que la EMTr a altas frecuencias (>1 Hz.). Inicialmente, muchos autores consideraron a la EMTr a 5 Hz como de baja frecuencia y se publicaron diversos trabajos comparando dicha frecuencia con otras superiores. Así, George et al. (1997) sugirieron que la EMT sobre la CPFDLi a 5Hz podría ser tan efectiva como la estimulación a 20 Hz. A las 2 semanas, 6 de 10 sujetos estimulados a 5 Hz, 3 de 10

sujetos con 20 Hz y 0 de 10 sujetos con placebo respondieron al tratamiento (disminución de >50 % en los puntajes de HDRS).

De forma similar, Padberg et al. (1998) estudiaron a 18 pacientes deprimidos no psicóticos con tratamiento simulado y EMTr de alta o baja frecuencia, todos sobre la CPFDLi. Después de cinco días, algunos de los pacientes que recibieron tratamiento activo mejoraron (criterio: de 20 % a 30 % de disminución en HDRS), en comparación con el grupo de tratamiento simulado: 5 de 6 pacientes en el grupo de estimulación con baja frecuencia y 3 de 6 pacientes en el grupo de estimulación con alta frecuencia.

Aún cuando actualmente existen diversos estudios que demuestran el valor terapéutico de la EMTr para la depresión al aplicarse sobre la CPFDL izquierda a frecuencias altas (George et al., 1997) y derecha a frecuencias bajas (Fitzgerald, Huntsman, Gunewardene, Kulkarni, & Daskalakis, 2006; Menkes, Bodnar, Ballesteros, & Swenson, 1999), los pocos estudios que comparan sistemáticamente los efectos de la estimulación izquierda contra la derecha no son concluyentes.

De esta forma, en controles sanos se ha encontrado que estimular a 1 Hz, aleatoriamente sobre la CPFDL izquierda o derecha, no genera efectos específicos sobre el afecto (Jenkins, Shajahan, Lappin, & Ebmeier, 2002). En un reporte similar, también con controles sanos, se comparó la estimulación derecha contra izquierda a 10 Hz con trenes de 5 segundos de duración. Los autores encontraron que la estimulación no generó cambios afectivos aparentes; sin embargo, observaron un incremento significativo en la tristeza en quienes fueron estimulados sobre la corteza izquierda y una disminución en la alegría en los estimulados sobre la corteza derecha (Pascual-Leone, Catala et al., 1996).

Entre los trabajos que se han propuesto comparar el efecto antidepresivo de la EMTr sobre CPFDLi contra CPFDLd, se encuentra el de Fitzgerald et al. (2003), un estudio doble ciego, controlado, aleatorizado que incluyó a 60 pacientes resistentes al tratamiento farmacológico. En él, se encontró que no existieron diferencias significativas al evaluar la eficacia antidepresiva entre el grupo que recibió EMTr a 1 Hz sobre CPFDLd y el que recibió EMTr a 10 Hz sobre CPFDLi. No obstante, sí hallaron diferencias significativas entre los sujetos que recibieron estimulación activa en comparación con el grupo que recibió estimulación placebo.

En un trabajo posterior, este mismo grupo de Fitzgerald, Huntsman et al. (2006) evaluó también a 50 pacientes resistentes a tratamiento. Los sujetos fueron aleatorizados, un grupo recibió estimulación placebo y el otro EMTr a 1 Hz sobre la CPFDLd seguida inmediatamente de EMTr a 10 Hz sobre la CPFDLi. Ellos observaron que tras 4 semanas de tratamiento, los sujetos que recibieron estimulación activa presentaron disminución en los puntajes de la HDRS y remisión de la sintomatología (40 y 36 %, respectivamente), con relación al grupo que recibió placebo.

Por su parte, Isenberg et al. (2005) aplicaron trenes de 20 Hz sobre la CPFDL izquierda o de 1 Hz sobre la derecha a pacientes con diagnóstico de depresión. Los resultados indicaron que la EMTr derecha e izquierda tuvo igual eficacia terapéutica en esa muestra.

Entre las investigaciones que apoyan la EMTr como tratamiento antidepresivo, son escasas la utilizan de EMTr a 5 Hz sobre la CPFDLi (George et al., 1997; Padberg et al., 1998); sin embargo, es importante señalar que esta frecuencia de estimulación ha demostrado tener la misma eficacia terapéutica que aquellas superiores (10 y 20 Hz.), además de que este parámetro es más seguro y tolerado por los sujetos estimulados.

1.2.4 Factores asociados con la respuesta a EMTr

Las evidencias señaladas anteriormente, apoyan el efecto antidepresivo de la EMTr derecha e izquierda pero no explican cuáles son los factores que influyen en la pobre respuesta a este tratamiento por parte de algunos pacientes ni se ha profundizado lo suficiente sobre los factores que predicen la respuesta a este tratamiento.

En este sentido, cabe mencionar el estudio de Fregni et al. (2006) en el que la edad y la resistencia al tratamiento farmacológico predicen de forma negativa la respuesta a la EMTr. Otro trabajo mostró que la ausencia de resistencia al tratamiento farmacológico, la corta duración del episodio depresivo y la presencia de trastornos del dormir se asociaron con una mejor respuesta a la EMTr (Brakemeier, Luborzewski, Danker-Hopfe, Kathmann, & Bajbouj, 2007).

En un estudio reciente, Lisanby et al. (2009) presentaron resultados que apoyan el hecho de que la ausencia de resistencia al tratamiento farmacológico durante el episodio actual predice una mejor respuesta a la EMTr. Otras variables clínicas que ellos encontraron relacionadas con una mejor respuesta fueron la ausencia de comorbilidad con trastornos de ansiedad, la mayor severidad de la depresión, el sexo femenino y la menor duración de la enfermedad.

1. 3. Electroencefalograma (EEG) en el TDM

1.3.1 EEG convencional

El EEG es el registro de la actividad eléctrica cerebral, utilizando electrodos colocados sobre el cuero cabelludo y se representa por una gráfica de voltaje en función del tiempo. Las oscilaciones de voltaje que se registran son producidas por los campos post sinápticos que se generan en el cerebro (Fernández-Harmony & González-Garrido, 2001).

La incidencia de hallazgos anormales en el EEG convencional de los pacientes con trastornos afectivos no es pequeña (entre 20-40%) y es mayor en los pacientes maníacos que en los deprimidos (Cook, Shukla, & Hoff, 1986; Ellingson, 1954; McElroy, Keck, Pope, & Hudson, 1988; Small, 2005; Taylor & Abrams, 1981). Entre las alteraciones que se describen están las puntas agudas pequeñas, los complejos punta-onda de 6 por segundo y las puntas positivas que son vistas, especialmente, en los pacientes con ideación suicida (Gibbs & Gibbs, 1964; Small, 2005; Struve, Saraf, Arco, Klein, & Becka, 1977).

Las anormalidades electroencefalográficas en el EEG del sueño ocurren en más de la mitad de los pacientes deprimidos. Ellas incluyen las características polisomnográficas de las alteraciones de la continuidad del sueño, reducción de las etapas III y IV del sueño lento, disminución de la latencia del sueño REM, aumento de la actividad física durante el REM y aumento de la duración del primer REM de la noche. Las anormalidades electroencefalográficas del sueño pueden ser más variables de “rasgo que de estado” ya que a menudo persisten en la fase de remisión de la enfermedad (Small, 2005).

Diversas investigaciones sugieren que la depresión puede ser un trastorno de la función del hemisferio derecho o de la interacción entre los hemisferios con deterioro relativo del derecho (Small, 2005). Abrams y Taylor (1979) encontraron más anormalidades del EEG en el lado derecho entre los pacientes diagnosticados con trastornos afectivo. Flor-Henry (1972, 1985) postuló que las anormalidades del hemisferio derecho en los

pacientes deprimidos estaban basadas en las observaciones de que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con foco derecho se deprimían con más frecuencia.

1.3.2 Análisis espectral del EEG

Consideraciones técnicas.

El análisis de frecuencias del EEG experimentó un cambio significativo a partir del Método Neurométrico introducido en 1977 por John et al. Entre las ventajas de la Neurometría pueden señalarse las siguientes: 1) ofrece una estimación precisa, cuantitativa y reproducible de la desviación de las medidas espectrales de un individuo con relación a un grupo normal de referencia y 2) permite la identificación de subtipos de pacientes con diferentes patrones de anomalías fisiopatológicas dentro de grupos que muestran síntomas clínicos similares, aportando así una base objetiva para elegir entre diferentes estrategias de tratamiento (John & Prichep, 1995).

Para llevar a cabo el análisis de frecuencias se selecciona un grupo de segmentos de EEG, libres de artefactos y de actividad paroxística, y en cada uno se calcula la transformada de Fourier. Por medio de este análisis se descompone la señal original, en este caso el EEG, en una serie ondas sinusoidales de diferentes frecuencias cada una de las cuales va a tener una amplitud y una fase características de acuerdo a las peculiaridades de la señal. A partir de esto se calcula el espectro de potencia, que es una gráfica de la potencia en función de la frecuencia, es decir, del cuadrado de la amplitud de la senoide en cada frecuencia (Harmony & Fernández-Bouzas, 1995; John et al., 1977; Ricardo-Garcell, 2004) (Figura 4).

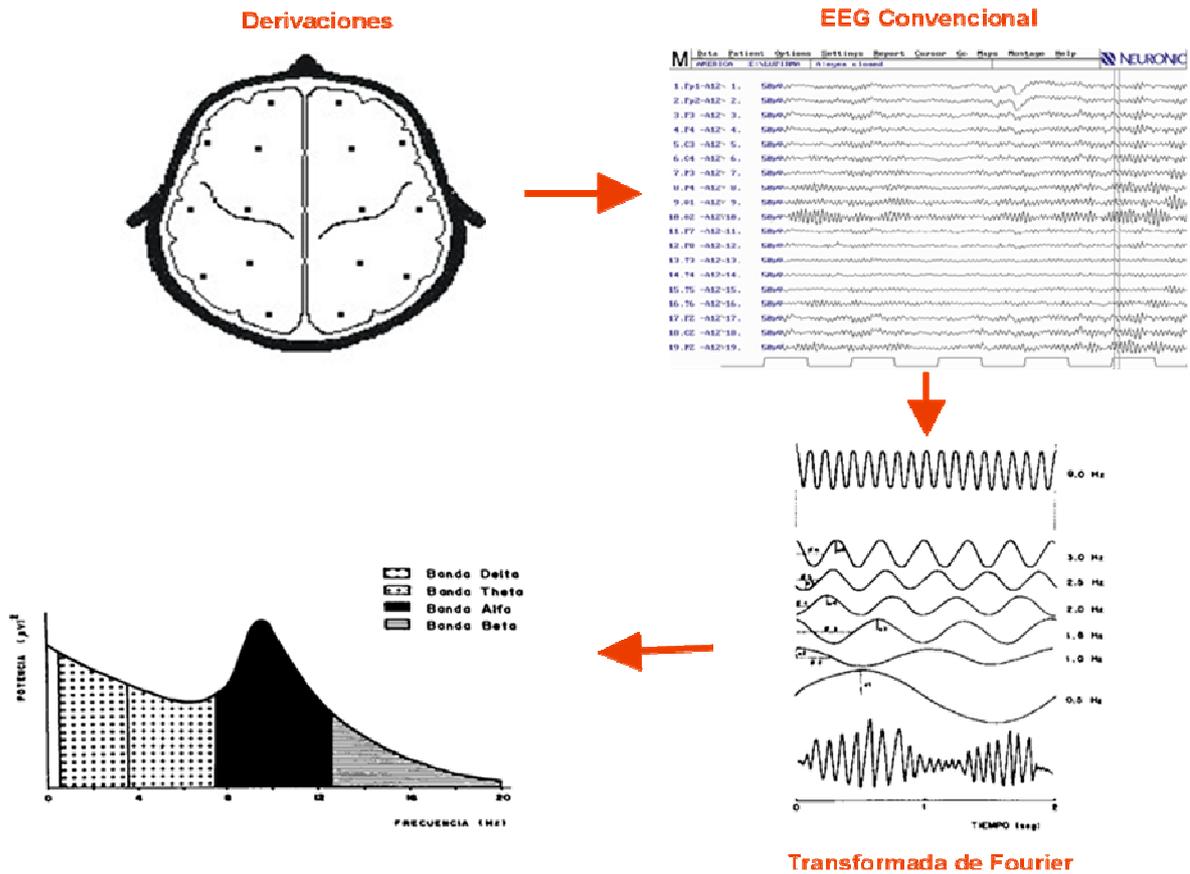


Figura 4. Proceso para la obtención del espectro de potencia a partir del registro electroencefalografico. En la fila superior izquierda, aparece un esquema con las derivaciones del Sistema Internacional 10-20 (representado con puntos) y, a la derecha, una muestra del EEG digital obtenido en dichas derivaciones en un sujeto normal. A partir del EEG se selecciona un grupo de segmentos en cada uno de los cuales se calcula la Transformada de Fourier (parte inferior derecha). Mediante este análisis, se descompone la señal original (cada segmento de EEG) en una serie de ondas sinusoidales de diferentes frecuencias cada una de las cuales va a tener una amplitud u una fase (representadas por la líneas verticales y horizontales, respectivamente) de las peculiaridades de la señal. A partir del cuadrado de la amplitud de la sinusoide (potencia), en cada frecuencia, se calcula el espectro de potencia (parte inferior izquierda) que es una gráfica de la potencia en función de la frecuencia (Tomado de Ricardo-Garcell, 2004).

El análisis de frecuencia del EEG se puede realizar utilizando las potencias correspondientes a cada frecuencia (análisis de banda estrecha) pero al ser muchos valores, la tendencia ha sido agruparlos por bandas utilizando los límites de frecuencia de los ritmos electroencefalográficos (análisis de banda ancha) (Ricardo-Garcell & Rueda-Medina, 2009) (Figura 5).

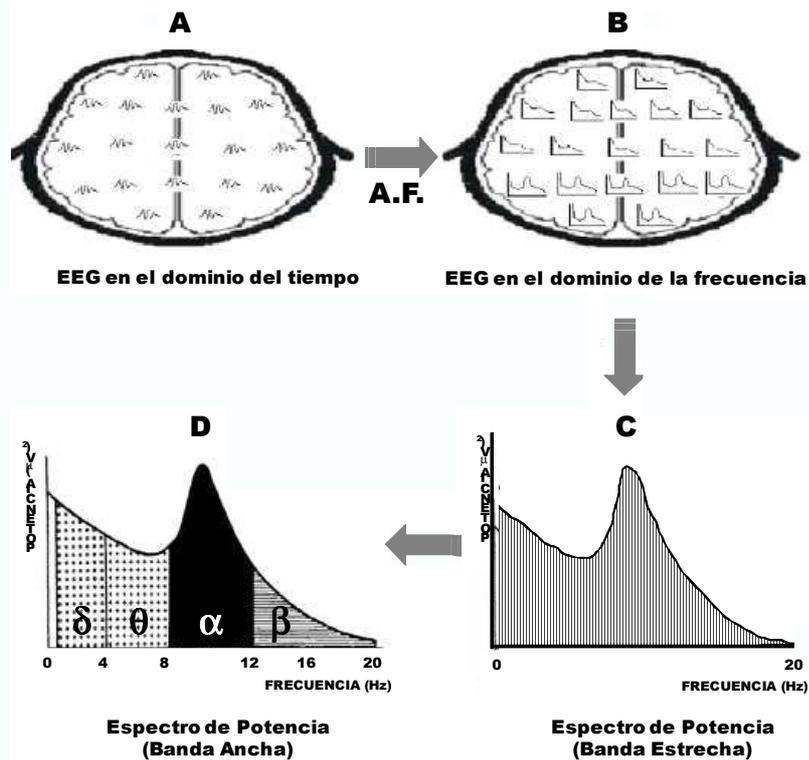


Figura 5. En la fila superior, a la izquierda (A), aparece un esquema donde se representa al EEG en el dominio del tiempo (EEG convencional) en 19 derivaciones del Sistema Internacional 10-20 y, a la derecha (B), otro esquema con los espectros que se obtienen en cada una de esas derivaciones después de aplicar el análisis de Fourier. En la fila inferior se ejemplifican los espectros de potencia correspondiente a una derivación hipotética: a la derecha (C) el de banda estrecha y a la izquierda (D) el de banda ancha. (Tomada de Ricardo-Garcell & Rueda-Medina, 2009).

Generalmente, las potencias entre 1.5 y 3.5 Hz. se agrupan en la banda delta, a aquellas entre 3.5 y 7.5 Hz. en la banda theta, las de 7.5 a 12.5 Hz. en la alfa y las que están entre 12.5 y 25 Hz. en la beta. Así, en cada sitio de registro (o en pareja de ellos) se pueden calcular la potencia absoluta (PA), potencia relativa (PR), frecuencia media (FM), relación de potencias (RP) y coherencia (COH), para cada una de las bandas y para el espectro total (excepto en el caso de la PR). A todas ellas se les conoce también como medidas espectrales de banda ancha (MEBAs) (Harmony & Fernández-Bouzas, 1995; Ricardo-Garcell, 2004).

La PA es el área representada bajo la curva del espectro (Figuras 4 y 5). La PR representa el por ciento de actividad en una banda y se calcula como el valor de la PA en esa banda entre la suma de los valores de PA de todas las bandas. La FM es el valor de frecuencia que divide en dos mitades el área bajo la curva de todo el espectro o de una banda. La RP es el cociente de las PAs entre dos derivaciones cualesquiera y es una medida de la simetría entre los valores de potencia de dichas derivaciones. La COH es una medida de la covariación de los espectros correspondientes a dos derivaciones. Una COH alta entre dos derivaciones ha sido considerada como evidencia de conexiones anátomo-funcionales entre las áreas corticales subyacentes a los electrodos de registro (Harmony et al., 1994; Ricardo-Garcell, 2004).

Los valores de estas medidas pueden tener una presentación compacta en forma de un mapa topográfico sobre el cuero cabelludo (mapeo cerebral en el dominio de las frecuencias).

La PA varía con la edad (Harmony, Marosi, Diaz de Leon, Becker, & Fernandez, 1990; John et al., 1980; Matousek & Petersen, 1973) y por esta causa es difícil juzgar cuándo un mapa es anormal para la edad del sujeto en estudio. Para obtener esta información, los valores de PA en cada banda se transforman en valores *Z*. Estos *mapas Z* nos indican que tanto el sujeto se desvía o se encuentra próximo a la media de los sujetos normales de su edad. El valor *Z* se calcula de la siguiente manera: $Z = \frac{PA_{\text{delta del sujeto}} - PA_{\text{delta del promedio}}}{\text{desviación estándar de la PA delta}}$. En este caso, el promedio y la desviación estándar se refieren al grupo de individuos de la misma edad que el sujeto. Así, un valor *Z* mayor o menor que 2.0 significa que el sujeto se encuentra 2 desviaciones estándar por arriba o por debajo de la norma, respectivamente, lo cual puede considerarse como anormal con una $p = 0.05$ (Harmony & Fernández-Bouzas, 1995; Ricardo-Garcell, 2004) (Fig. 6).

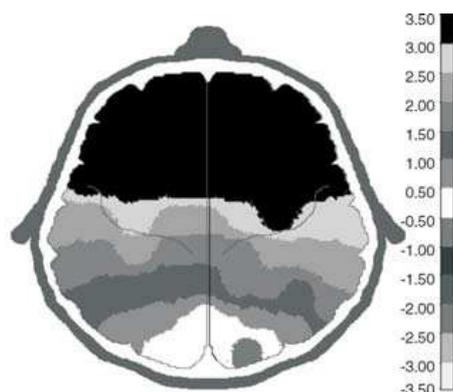


Figura 6. Se muestra un mapa-Z, que pudiera corresponder a la potencia absoluta o a la potencia relativa en el que aparece un exceso significativo de actividad en las regiones anteriores y medias, el cual podría ser del tipo delta, theta, beta o alfa. La escala de la derecha expresa las desviaciones estándar en que las diferentes derivaciones se desvían del promedio del grupo normal de referencia. (Tomada de Ricardo-Garcell, 2004).

En general, se consideran anormales valores Z mayores a 2.0 de las PAs y PRs delta y theta, así como valores inferiores a -2.0 de la PAs y las PRs alfa y beta; sin embargo, este criterio no es rígido ya que se pueden encontrar otros patrones de anormalidad en las distintas bandas de frecuencias (Ricardo-Garcell, 2004).

Medidas espectrales de banda ancha (MEBAs).

Entre los resultados más consistentes de las MEBAS en pacientes con TDM está el exceso de actividad alfa en las regiones frontales (Hughes & John, 1999; Pollock & Schneider, 1990), particularmente la presencia de una asimetría dada por más actividad alfa en el hemisferio izquierdo que en el derecho (Davidson, 1998; Henriques & Davidson, 1990), la cual ha sido considerada como un marcador de rasgo de la depresión pues se ha encontrado que permanece aún después de un tratamiento exitoso (Baehr, Rosenfeld, & Baehr, 1997; Rosenfeld, Baehr, Baehr, Gotlib, & Ranganath, 1996).

Esta asimetría interhemisférica tiene un patrón opuesto dependiendo de la localización cerebral: en las regiones anteriores la potencia absoluta alfa es mayor sobre el hemisferio izquierdo que sobre el derecho, mientras que ésta es mayor sobre el derecho en comparación con el izquierdo en las regiones parietales (Henriques & Davidson, 1990, 1991).

Sin embargo, también se ha reportado en los pacientes con TDM un incremento de la potencia en la banda theta y una disminución de la coherencia en las regiones frontales (Hughes & John, 1999; Knott & Lapierre, 1987; Kwon, Youn, & Jung, 1996; Suzuki, Mori, Kimura, & Endo, 1996). Se ha observado que el exceso de actividad theta disminuye en los pacientes que están en remisión del episodio depresivo en comparación con los que no mejoraron (Suzuki et al., 1996).

Estos resultados han llevado a algunos autores, Spronk, Arns, Bootsma, van Ruth, y Fitzgerald (2008) a plantear que el exceso de actividad theta podría considerarse como un marcador de estado de la depresión y la asimetría del alfa, como se señaló antes, podría entenderse como un marcador de rasgo de esta entidad.

Otra forma de aplicar las MEBAs procede del trabajo de Leuchter et al. (1994) quienes han desarrollado un método nuevo para evaluar la perfusión y el metabolismo cerebrales: la *concordancia* (cordance, en inglés). Este método combina las medidas tradicionales PA y PR para lograr una asociación más fuerte con la perfusión cerebral que la que se logra con cada una de ellas por separado. La *concordancia* se mide a lo largo de un continuum de valores: los positivos denotan *concordancia*, un indicador asociado con el funcionamiento normal del tejido cerebral; los valores negativos indican no *concordancia*, un indicador relacionado con lesiones, perfusiones bajas y metabolismo bajo. La *concordancia* theta ha sido propuesta como un factor que predice el resultado del tratamiento antidepresivo (Hunter, Leuchter, Morgan, & Cook, 2006).

Por otra parte, llama la atención que en los resultados anteriores no se hace mención de la influencia de las variaciones hormonales del ciclo menstrual sobre el EEG a pesar de que el TDM comienza alrededor de la mitad de la tercera década de la vida y predomina en las mujeres (APA, 2000). Un trabajo interesante en esta dirección fue el de Solis-Ortiz, Ramos, Arce, Guevara, y Corsi-Cabrera (1994) quienes realizaron registros electroencefalográficos, cada dos días, a 9 mujeres con ciclos menstruales regulares con el objetivo de observar las variaciones de las MEBAs a lo largo del ciclo.

Ellos encontraron que:

- 1) la PA fue más baja durante el período periovulatorio;
- 2) las PAs delta, theta y alfa1 fueron mayores durante el período premenstrual, mientras que las PAs alfa 2, beta 1 y beta 2 fueron mayores durante la menstruación.
- 3) las PRs de las frecuencias bajas del alfa fueron menores y las de las frecuencias altas mayores, durante la fase premenstrual;
- 4) la correlación interhemisférica entre las regiones frontales fue mayor durante la ovulación y la de las occipitales durante la fase premenstrual.
- 5) No se encontraron asimetrías de potencias significativas.

A partir de sus resultados, Solis-Ortiz et al. (1994) sugirieron que existía mayor activación en las regiones centro-parietales durante la menstruación y menor activación en las frontales durante la fase premenstrual.

Análisis de fuentes.

Una conclusión frecuente en los estudios de mapeo cerebral cuando se observa un exceso de voltaje en un electrodo, es que la región inmediatamente subyacente es la causante de esa actividad. Esto no es necesariamente cierto pues puede suceder que, debido a la complejidad anatómica del cerebro, la fuente de origen esté en un lugar distante del electrodo donde se registró. Cuando se conoce el lugar donde se origina una fuente de corriente, el "problema directo" consiste en saber cómo se va a distribuir el voltaje en diferentes puntos; mientras que se denomina "problema inverso" cuando no se sabe donde se origina la fuente de corriente y, a partir de los valores de voltaje registrados en los diferentes electrodos, se calcula su origen (Fernández-Bouzas, 1999; Fernandez-Bouzas et al., 2002; Ricardo-Garcell, 2004).

Entre los diversos métodos matemáticos que tratan de solucionar el "problema inverso" se encuentran la Tomografía Electromagnética Cerebral de Baja Resolución (LORETA) (Pascual-Marqui, 1995; Pascual-Marqui, Michel, & Lehmann, 1994) y la Tomografía Eléctrica Cerebral de Resolución Variable (VARETA) (Valdés-Sosa, García, & Casanova, 1996).

Entre los aspectos en que VARETA difiere de LORETA se encuentran los siguientes: 1) los generadores de corriente están restringidos a la sustancia gris por el uso de una máscara probabilística que prohíbe soluciones en otras zonas: sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo y 2) VARETA se ha extendido al dominio de las frecuencias (VARETA-DF) (Bosch-Bayard et al., 2001).

En la técnica del VARETA se utiliza el atlas probabilístico cerebral desarrollado en el Instituto Neurológico de Montreal (Evans et al., 1994) para proyectar las fuentes de la actividad eléctrica cerebral. En este “cerebro promedio” cada voxel tiene un valor de probabilidad de ser sustancia gris, dato que se obtuvo a partir del análisis de 305 imágenes por Resonancia Magnética de sujetos normales. Para saber si los valores de las fuentes se desvían de la normalidad, (Bosch-Bayard et al., 2001) introdujeron las normas de la transformación Z del logaritmo del espectro cruzado fuente, calculando las ecuaciones de regresión con la edad para cada voxel y cada frecuencia en un grupo de 306 sujetos normales.

Por consiguiente, una línea de investigación importante para analizar los procesos cognoscitivos y a los pacientes con lesiones cerebrales, es estudiar las fuentes de la actividad eléctrica cerebral (Ricardo-Garcell et al., 2009). Así, VARETA ha sido aplicado satisfactoriamente en investigaciones sobre lesiones cerebrales (Fernandez-Bouzas et al., 1999; Fernandez-Bouzas et al., 2002; Fernandez-Bouzas et al., 2001; Fernandez-Bouzas, Harmony, Fernandez, Ricardo-Garcell, & Santiago, 2004; Fernandez-Bouzas et al., 2000; Prichep, John, & Tom, 2001), en pacientes psiquiátricos (Bolwig, Hansen, Hansen, Merkin, & Prichep, 2007; Chabot, di Michele, Prichep, & John, 2001; John et al., 2007; Ricardo-Garcell et al., 2009) y durante diferentes tareas mentales (Fernandez et al., 2000; Harmony et al., 2001).

Otros investigadores han utilizado LORETA para evaluar diferentes aspectos en los pacientes deprimidos; entre ellos la asimetría interhemisférica, la respuesta a tratamiento, los patrones de activación cerebral en diversos grupos de pacientes durante retos cognitivos, etc. (Flor-Henry, Lind, & Koles, 2004; Lubar, Congedo, & Askew, 2003; Mientus et al., 2002; Pizzagalli et al., 2001; Pizzagalli et al., 2002).

Lubar et al. (2003) compararon la asimetría de la densidad de corriente en 15 mujeres con TDM y en mujeres controles sanas, emparejadas por edad. Ellos encontraron que el grupo con depresión presentó una dominancia izquierda-derecha en la densidad de corriente alfa2 (10-12 Hz) en los giros izquierdos postcentral y frontal (particularmente en el medio y la región medial).

Flor-Henry et al. (2004), a su vez, evaluaron las densidades de fuentes de corriente en un grupo de 25 hombres con depresión y un grupo pareado de 65 controles sanos. Ellos concluyeron que las regiones con densidad de corriente incrementada, en los deprimidos, estaban generalmente en el hemisferio derecho, mientras que las regiones con densidades de corriente disminuidas estaban usualmente en el lóbulo frontal izquierdo.

Ricardo-Garcell et al. (2009) estudiaron, mediante VARETA, a 36 pacientes con TDM (27 del sexo femenino). Todos los pacientes tuvieron fuentes anormales de actividad eléctrica cerebral (incremento significativo en la densidad de corriente). La mayoría (35 de 36) estuvo localizada en ambos hemisferios pero con la máxima solución inversa predominando en el derecho (24 vs 12). En 29 pacientes la topografía de las fuentes correspondió a los lóbulos frontales, muchas de ellas ubicadas en la corteza prefrontal dorsolateral y en la corteza del cíngulo anterior. Los incrementos en la densidad de corriente prevalecieron en las bandas alfa y theta, lo que coincide con los resultados observados en las MEBA's (Hughes & John, 1999) y en algunos estudios con LORETA en estos pacientes (Hughes & John, 1999; Lubar et al., 2003).

Durante varias décadas se ha insistido en que una característica distintiva de los pacientes deprimidos es un exceso de actividad alfa en el lóbulo frontal izquierdo respecto al derecho. El trabajo de Ricardo-Garcell et al. (2009) demuestra que cualquiera de los dos hemisferios puede estar afectado en el TDM pero en su muestra predominó el derecho y, en el caso particular de las fuentes anormales ubicadas en la corteza prefrontal dorsolateral, el 71 % de las del hemisferio derecho correspondió a la banda alfa y un 66 % a las localizadas en el hemisferio izquierdo.

1.3.3 Variaciones de las Medidas Espectrales de Banda Ancha con el tratamiento farmacológico y con la EMTr

Una de las implicaciones clínicas de la interpretación de las MEBAs, es la modificación que éstas pueden tener con el curso del tratamiento. Se ha observado que el exceso de actividad theta disminuye en los pacientes que están en remisión del episodio depresivo en comparación con aquellos que no mejoraron (Suzuki et al., 1996). La concordancia theta ha sido propuesta como un predictor de respuesta al tratamiento antidepresivo (Hunter et al., 2006). También se ha referido que las MEBAs obtenidas antes del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden predecir el empeoramiento de la ideación suicida relacionada con este tratamiento (Iosifescu et al., 2008).

Otra investigación que ha señalado el valor predictivo del análisis espectral del EEG en relación al tratamiento antidepresivo farmacológico es la de Bruder et al. (2008) la cual mostró que los pacientes respondedores presentaban mayor potencia alfa sobre regiones occipitales del hemisferio derecho, en comparación con los no respondedores quienes presentaron asimetría inversa.

No obstante, la evidencia antes mencionada es controversial ya que algunos autores proponen que la asimetría frontal de la actividad alfa, más que un elemento que predice la respuesta a tratamiento, es un marcador de rasgo de la depresión pues se ha encontrado que permanece aún después de un tratamiento exitoso (Baehr et al., 1997; Rosenfeld et al., 1996).

Una posible explicación a estas discrepancias puede estar dada por la influencia que tiene el perfil farmacológico sobre el EEG. A este respecto se sabe que la administración aguda de paroxetina (dosis única de 20 mg) no modifica el EEG de los pacientes con depresión, a diferencia del tratamiento crónico con ese mismo fármaco (20 mg/día/6 semanas), que produce una disminución difusa en la potencia alfa y un incremento en las potencias delta, theta y beta. A esto se añade, que las frecuencias medias theta y alfa occipitales se enlentecieron, mientras que la frecuencia media total se aceleró en las regiones frontales y disminuyó en las regiones occipitales (Knott, Mahoney, Kennedy, & Evans, 2002).

Asimismo, otro estudio comparó el efecto del tratamiento por 4 semanas con fluoxetina o con amitriptilina sobre los parámetros espectrales del EEG. El único hallazgo significativo fue la disminución de la actividad beta en la cuarta semana, sin que existiera diferencia entre los dos grupos de tratamiento (Tarn, Edwards, & Sedgwick, 1993).

Por otro lado, en cuanto a la influencia de la EMTr sobre el EEG se ha sugerido que las MEBAs pueden ser usadas como medidas neurofisiológicas para evaluar los efectos específicos de un protocolo de estimulación. Pocos estudios han examinado los efectos de la EMTr sobre los parámetros espectrales del EEG. En uno de ellos se encontró que la aplicación de estimulación a 10 Hz, sobre la corteza prefrontal izquierda de controles sanos, era capaz de inducir el incremento global de la potencia absoluta delta en todos los individuos de la muestra, mientras que la potencia absoluta en las bandas alfa, beta y theta tuvo gran variabilidad (Griskova, Ruksenas, Dapsys, Herpertz, & Hoppner, 2007).

En otro trabajo, con controles sanos, se encontró que la estimulación de la corteza frontal izquierda a 10 Hz y durante 3 segundos, producía cambios diferentes en las potencias absoluta y relativa así como en la frecuencia media, evaluadas de manera inmediata o algunos minutos después de la estimulación; mientras que la estimulación simulada no produjo cambios en las MEBAs (Okamura, Jing, & Takigawa, 2001).

En cuanto a los estudios con pacientes deprimidos, Spronk et al. (2008) reportó que la administración de 15 a 25 sesiones a 10 Hz sobre la CPFDL izquierda de 8 sujetos, produjo una ligera tendencia a que la potencia absoluta theta 1 (4-5 Hz) disminuyera en las regiones frontales después del tratamiento con EMTr. En un reporte preliminar con 4 pacientes, Funk y George (2008) observó que a nivel basal, PA en todas las bandas del EEG fue mayor en el hemisferio derecho en proporción con el izquierdo y, durante el curso de tratamiento, tendió a volverse más grande en el hemisferio izquierdo hasta alcanzar la reversión de esta proporción al finalizar las sesiones de EMTr.

Por tanto, son escasos los trabajos que abordan la relación entre la EMTr y las MEBAs y en ninguno de ellos se ha llevado a cabo la estimulación con 1 o 5 Hz, ni se ha explorado si el efecto terapéutico de estas frecuencias, o su aplicación en un hemisferio determinado (5 Hz en el izquierdo y 1 Hz en el derecho), puede estar influido por las características espectrales del EEG previo al tratamiento. Tampoco se han investigado estos aspectos con las fuentes de actividad eléctrica cerebral.

2. Planteamiento del problema

Como puede notarse en los antecedentes referidos previamente, existen numerosas evidencias que apoyan el efecto antidepresivo que tiene la EMTr. Sin embargo, se ha profundizado poco sobre los aspectos clínicos que influyen en la pobre respuesta de algunos pacientes a dicho tratamiento, sobre las ventajas terapéuticas que ofrece utilizar la estimulación a 5 Hz respecto a frecuencias más altas así como el estimular en un hemisferio u otro. Además, no abunda la literatura acerca del efecto de la EMTr sobre las medidas espectrales del EEG, ni de la relación de éstas con la respuesta a la EMTr. En particular, hasta nuestro conocimiento, no se ha estudiado la relación de las MEBEs y de las fuentes de actividad eléctrica cerebral con la EMTr.

Entre los estudios que han abordado los aspectos clínicos y su relación con la respuesta a la EMTr, se encuentran los de Fitzgerald, Huntsman et al. (2006), Fregni et al. (2006) y Lisanby et al. (2009) quienes señalan que la edad y la resistencia al tratamiento farmacológico se asocian negativamente al efecto antidepresivo de la EMTr; por ejemplo, a mayor resistencia al tratamiento farmacológico, peor será la respuesta a la EMTr.

Acerca del papel que desempeña el hemisferio estimulado en la eficacia terapéutica de la EMTr, puede señalarse que tanto la EMTr a frecuencias altas sobre la CPFDL izquierda (Figiel et al., 1998; George et al., 1997; Pascual-Leone, Rubio et al., 1996) como a frecuencias bajas sobre la derecha (Januel et al., 2006; Klein et al., 1999; Menkes et al., 1999), tienen efecto antidepresivo. No obstante, los pocos trabajos que estudian las diferencias relacionadas con la lateralidad de la estimulación difieren mucho en su metodología (Fitzgerald et al., 2003; Garcia-Anaya et al., 2011; Isenberg et al., 2005).

Otro aspecto a tener en cuenta es que son pocas las investigaciones que utilizan 5 Hz para estimular la CPFDL izquierda (George et al., 1997; Padberg et al., 1998); a pesar de que esta frecuencia de estimulación se acerca más a los límites de seguridad y tolerancia por los sujetos estimulados y que ha demostrado tener la misma eficacia terapéutica que las que se usan en la mayoría de los trabajos (10 y 20 Hz).

Finalmente, es importante señalar que los cuatro trabajos que examinaron el efecto de la EMTr sobre las medidas espectrales (Funk & George, 2008; Griskova et al., 2007; Okamura et al., 2001; Spronk et al., 2008), difieren en términos de muestras, hipótesis, objetivos y en parámetros de estimulación. Sólo dos se realizaron en pacientes con TDM y uno de ellos evaluó únicamente 4 pacientes (Funk & George, 2008). En el otro, Spronk et al. (2008) administraron de 15 a 25 sesiones de EMTr (10 Hz) sobre la CPFDL izquierda de 8 pacientes con TDM y sólo observaron una ligera tendencia ($p=0.067$) a que la potencia absoluta theta 1 (4-5 Hz) disminuyera con el tratamiento en las regiones frontales. Por consiguiente, es importante tratar de dar respuesta a las preguntas de investigación que se formulan a continuación.

3. Preguntas de investigación

En una muestra de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor:

1. ¿Existen diferencias significativas en la respuesta clínica de acuerdo al hemisferio en que se aplica la EMTr?
2. ¿Será significativamente diferente la respuesta antidepresiva a la EMTr dependiendo de si los pacientes son resistentes o no al tratamiento farmacológico?
3. ¿El tratamiento con EMTr modificará significativamente los valores basales de las medidas espectrales del EEG y de las fuentes de actividad eléctrica cerebral?
4. De existir cambios significativos en las medidas espectrales del EEG y en las fuentes de actividad eléctrica cerebral después del tratamiento con EMTr ¿serán distintos de acuerdo a la lateralidad de la estimulación?
5. ¿Habrá una correlación significativa entre la respuesta antidepresiva a la EMTr y las medidas espectrales del EEG?

4. Hipótesis

1. No existirán diferencias significativas en la respuesta clínica a la EMTr sobre la CPFDL izquierda con 5Hz y derecha con 1Hz.
2. La respuesta a la EMTr será significativamente mayor en los pacientes no resistentes al tratamiento farmacológico que en los resistentes.
3. El tratamiento con EMTr disminuirá significativamente los valores basales de las MEBA's en la banda theta.
4. El tratamiento con EMTr modificará significativamente los valores basales de las MEBE's en la banda theta.
5. El tratamiento con EMTr modificará significativamente los valores basales de las fuentes de actividad eléctrica cerebral en el rango de la actividad theta.
6. Los cambios significativos en las medidas espectrales del EEG y en las fuentes de actividad eléctrica cerebral, inducidos por el tratamiento con EMTr, no serán diferentes en función de la lateralidad de la estimulación (5H. y 1 Hz., respectivamente).
7. Habrá una correlación significativa positiva entre la respuesta antidepresiva a la EMTr y la actividad theta en el EEG.

5. Objetivos

Objetivo General

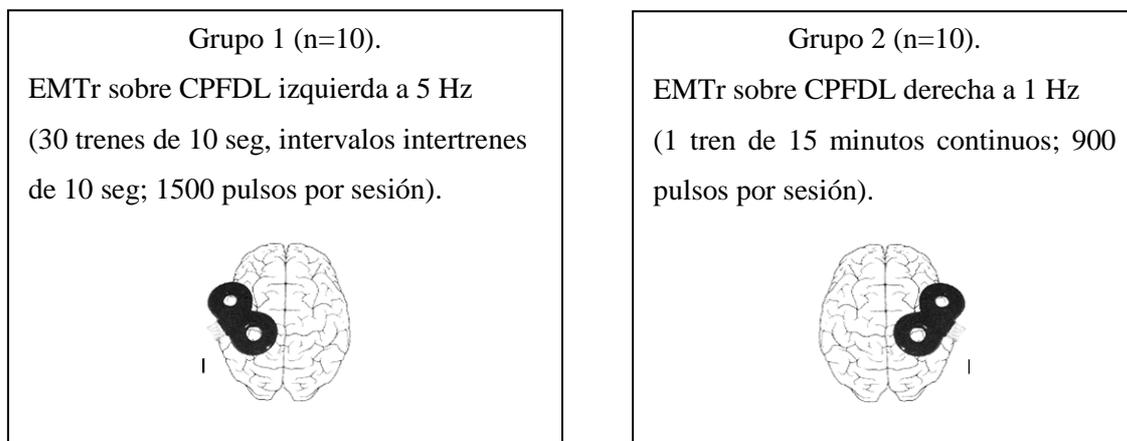
Contribuir al conocimiento sobre la relación que existe entre variables clínicas, electroencefalográficas y el efecto antidepresivo de la estimulación magnética transcraneal repetitiva.

Objetivos Particulares

1. Determinar si existen diferencias significativas entre la respuesta clínica a la EMTr sobre la CPFDL izquierda con 5 Hz y derecha con 1 Hz.
2. Comparar si la respuesta a la EMTr es significativamente diferente entre los pacientes no resistentes y resistentes al tratamiento farmacológico.
3. Corroborar si el tratamiento con EMTr induce disminuciones significativas en los valores basales de las medidas espectrales del EEG y en las fuentes de actividad eléctrica cerebral en el rango de la actividad theta.
4. Comprobar si los cambios significativos en las medidas espectrales del EEG, inducidos por el tratamiento con EMTr, son distintos en función de la lateralidad de la estimulación.
5. Establecer si hay una correlación significativa positiva entre la respuesta antidepresiva a la EMTr y la actividad theta en el EEG.

6. Participantes

Se estudiaron 20 pacientes diestros, de ambos sexos (14 mujeres), de entre 19 y 46 años de edad (31.7 +/- 7.3 años), con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM), procedentes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en uno de dos grupos para recibir tratamiento con EMTr de la siguiente manera:



6.1 Criterios de inclusión

1. Hombres y mujeres diestros, con edades entre 18 y 46 años de edad, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor según los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000).
2. Mujeres con ciclos menstruales regulares.
3. Contar con un puntaje mínimo de 18 en la HDRS.
4. No haber presentado respuesta al tratamiento farmacológico por al menos 8 semanas (con indicación de cambio de tratamiento).
5. Tener disponibilidad para acudir diariamente a las sesiones de EMTr por 15 sesiones.

6.2 Criterios de exclusión

1. Contar con antecedentes de epilepsia, riesgo convulsivo o abuso de sustancias.
2. Tener historia de intento de suicidio o riesgo actual.
3. Mujeres embarazadas o con sospecha de embarazo.
4. Presentar actividad paroxística en el registro basal de EEG.
5. Portar objetos metálicos en la cabeza (como clipajes, placas, tornillos) y en ojos o cerebro (como esquirlas).

6.3 Criterios de eliminación

1. Mujeres que se embaracen durante el transcurso del estudio.
2. Pacientes en quienes empeore la sintomatología depresiva.

7. Materiales y métodos

7.1 Materiales

Evaluación clínica

Para confirmar el diagnóstico de los pacientes se utilizó la entrevista SCID-I (APA, 2000) y para las evaluaciones clínicas de seguimiento se aplicaron las siguientes escalas: la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS), la Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS), el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). Para corroborar la dominancia en los sujetos se aplicó la prueba de Dominancia Lateral de Harris (Harris, 2003) (Anexo V). La entrevista diagnóstica y las evaluaciones clínicas subsecuentes se realizaron en un consultorio del Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente.

Adquisición y análisis del EEG

La captura digital del EEG se realizó en una computadora con el sistema operativo Windows 98 y con tarjeta de interfase análogo-digital para el electroencefalógrafo digital Medicid IV. Se utilizó un fotoestimulador para descartar la actividad epileptiforme fotosensible. Para la adquisición y la obtención de las medidas espectrales análisis del EEG se utilizaron los siguientes programas de la marca Neuronic S.A: Trackwalker 2.0 para el registro, Neuronic EEG Cuantitativo Tomográfico 6.0 para la obtención de las medidas espectrales, Neuronic Visualizador Tomográfico 2.0 para la visualización de las fuentes de actividad eléctrica cerebral.

Los registros del EEG se condujeron en el laboratorio de Psicofisiología del INPRF, mismo que cuenta con un cuarto parcialmente sonoamortiguado, con iluminación controlada y aislado eléctricamente.

Se empleó una camilla conectada a tierra para recostar a los pacientes durante la obtención del registro. Se usaron 19 electrodos de superficie adheridos a una gorra elástica distribuidos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 y 4 electrodos sueltos de oro; dos para los electrodos de referencia y dos para la medición de los movimientos oculares. Se utilizó pasta conductora para los 4 electrodos individuales y gel conductor para los 19 adheridos a la gorra.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva

Las sesiones de EMTr se llevaron a cabo en un consultorio del INPRF. Se utilizó un estimulador rápido *Dantec Magpro*, que cuenta con una bobina en forma de 8, MC-B70, de 95 mm de diámetro externo. La bobina está articulada con un brazo de acero montado en la pared que permite su movilidad en tres planos y facilita su colocación y fijación en un punto determinado sobre la cabeza de los pacientes mientras se aplica el tratamiento. Se utilizó una silla de oficina, cómoda, para que los pacientes permanecieran sentados durante la sesión.

7.2 Procedimientos

A continuación se resume el orden de los procedimientos seguidos en esta investigación y, posteriormente, se detallan algunos de ellos.

- a) Captación del paciente del servicio de consulta externa del INPRF.
- b) Diagnóstico del TDM por un especialista en Psiquiatría adscrito al INPRF.
- c) Lectura, discusión y firma de la carta consentimiento informado con el paciente para su participación en la investigación (Anexo VI).
- d) Aplicación de las escalas basales para determinar la severidad de la sintomatología y de la prueba de dominancia lateral de Harris.
- e) Registro electroencefalográfico basal un día después de la evaluación clinimétrica. Cuando se detectó actividad paroxística, el paciente fue excluido del estudio y referido al servicio de consulta externa para su posterior manejo clínico.
- f) Administración de 15 sesiones de tratamiento con EMTr. Se inició el tratamiento entre dos y tres días después del registro electroencefalográfico de manera que las sesiones comenzaran lunes y finalizaran los viernes.
- g) Después de cada 5 sesiones se aplicaron nuevamente las escalas de severidad.
- h) Registro electroencefalográfico postratamiento.
- i) Finalmente, aún cuando no formaba parte de los objetivos de este estudio, a cada uno de los pacientes se le ofreció la posibilidad de participar en un programa de seguimiento consistente en la administración de una sesión de EMTr semanal durante 8 semanas, además de continuar en la consulta externa del INPRF.

7.2.1 Evaluación clínica

La evaluación basal de la sintomatología se realizó un día antes de la adquisición del registro electroencefalográfico, mediante las escalas HDRS, BDI, MADRS y HARS. Las evaluaciones de la semana 1 y 2 se llevaron a cabo en lunes, inmediatamente antes de la aplicación de la sesión de EMTr. La evaluación final se hizo el lunes siguiente al término del tratamiento, inmediatamente después de la adquisición del segundo registro del EEG. La respuesta al tratamiento con EMTr se consideró como la disminución de $\geq 50\%$ de la puntuación clinimétrica basal. La resistencia al tratamiento farmacológico se consideró como la falta de respuesta a dos ensayos farmacológicos con diferentes clases de antidepresivos en los que se haya probado la dosis máxima terapéutica por un periodo de tiempo adecuado (Iacoviello, Alloy, Abramson, Whitehouse, & Hogan, 2006). Todas las evaluaciones clínicas fueron realizadas por un psiquiatra que en todo momento se mantuvo ciego a la lateralidad de la estimulación.

7.2.2. Electroencefalograma

Obtención del EEG

El registro del EEG se realizó con electrodos de superficie colocados según el Sistema Internacional 10-20 y se obtuvo el registro monopolar (19 derivaciones). Se utilizaron como referencia los electrodos de los lóbulos de las orejas corto-circuitados y se usó para el registro un ancho de banda de 0.5-30 Hz, una frecuencia de muestreo de 200 Hz y una ganancia de 20,000 en los amplificadores.

Para cada paciente se realizó un EEG de reposo, con los ojos cerrados, de 20 minutos de duración como mínimo. Se pidió al paciente que se recostara con los ojos cerrados y se mantuviera lo más relajado posible tratando de no moverse y no dormirse.

Para explorar más a fondo la actividad de base, y en especial su reactividad, se incluyeron períodos breves (12-15 seg.) de apertura ocular, en los que se dio al paciente la instrucción de abrir los ojos y mirar fijamente un punto en el techo tratando de no parpadear. A este tiempo se agregaron tres minutos de la maniobra de hiperventilación, en los que se pidió al paciente “respirar como respira uno cuando está muy cansado”, posteriormente se tomaron tres minutos de recuperación, donde se le indicó descansar, respirar normal y tratando de no tragar saliva.

Finalmente, se realizaron tres secuencias de fotoestimulación (cada una constituida por destellos a 10 Hz, durante 10 segundos), en las cuales el paciente permaneció con los ojos cerrados mientras “una luz como de *flash* se prendió frente a sus ojos”. La autora de esta investigación llevó a cabo la adquisición de los registros.

Cálculo de las medidas espectrales del EEG

Para el análisis de frecuencias, mediante la Transformada Rápida de Fourier, se seleccionó un minuto de EEG dado por 24 segmentos de 2.56 segundos de duración y libres de artefactos, correspondientes al estado de ojos cerrados. La autora de esta investigación, junto con una neurofisióloga experta, llevaron a cabo la selección de los segmentos para su posterior análisis. Sólo se incluyeron aquellos segmentos en que ambas estuvieron de acuerdo.

Las matrices cross-espectrales fueron calculadas cada 0.39 Hz, desde 0.39 a 19.14 Hz. Luego se obtuvieron las MEBAs (PA, PR y FM) para las bandas delta (1.5-3.5 Hz), theta (3.5-7.5 Hz), alfa (7.5-12.5 Hz) y beta (12.5-19.14 Hz) así como las MEBEs (valores de PA desde 0.78 a 19.14 Hz, cada 0.39 Hz). Los diferentes valores de las MEBAs y MEBEs fueron transformados en valores Z para conocer qué tanto los pacientes estudiados se desviaron o no de la media de los sujetos normales de su edad. En el caso de la potencia absoluta se analizaron los datos con la sustracción del Factor de Escala Global (Ricardo-Garcell, 2002). Para este análisis se usaron los datos de la norma cubana (Valdés et al., 1992).

Cálculo de las fuentes de actividad eléctrica cerebral

Para el cálculo de las fuentes de actividad eléctrica cerebral, en el dominio de las frecuencias, se utilizó el VARETA el cual asume tres restricciones: modelo de 3 esferas con conductividades diferentes, máxima suavidad y cálculo de las fuentes restringido a la sustancia gris mediante una máscara probabilística que prohíbe soluciones donde la máscara es cero (Bosch-Bayard et al., 2001; Fernandez-Bouzas et al., 1999). Para la determinación de la normalidad o no de las fuentes se usaron las normas de la transformación Z del logaritmo del espectro cruzado fuente (cálculo en cada voxel y en cada frecuencia) desarrolladas por el Centro de Neurociencias de Cuba (Bosch-Bayard et al., 2001). Se utilizó el Atlas Probabilístico del Cerebro desarrollado por el Instituto Neurológico de Montreal (Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994; Evans et al., 1994;

Mazziotta, Toga, Evans, Fox, & Lancaster, 1995a; Mazziotta, Toga, Evans, Fox, & Lancaster, 1995b) para proyectar las fuentes de actividad eléctrica cerebral.

7.2.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva

Las sesiones de estimulación se llevaron a cabo con el paciente sentado y alerta. Se estableció el umbral motor de cada paciente con el método visual, estimulando la región motora primaria izquierda con pulsos simples y observando el movimiento del abductor corto del pulgar contralateral a la región motora estimulada. Se estableció como umbral motor la intensidad necesaria para producir movimiento del músculo abductor del pulgar, en al menos 3 de 5 intentos.

De acuerdo a la asignación aleatoria, un grupo de sujetos recibió estimulación sobre la CPFDLi, 30 trenes de 5 Hz con duración de 10 segundos al 100% del umbral motor (1500 pulsos por sesión) y el otro recibió estimulación sobre la CPFDLd, un tren de 1 Hz con duración de 15 minutos, también al 100% del umbral motor (900 pulsos por sesión). A cada paciente le fueron aplicados 3 cursos de tratamiento; cada uno de los cuales consistió en 5 sesiones durante 5 días consecutivos. La localización de la CPFDL, tanto izquierda como derecha, se ubicó 5 cm anterior a la corteza motora primaria, en la posición óptima de activación del abductor corto del pulgar derecho o izquierdo (dependiendo del lado sobre el cual se aplicó la estimulación).

Todas las sesiones fueron aplicadas por la autora de este trabajo, quien permaneció ciega a los resultados del seguimiento clínico realizado por un psiquiatra durante el tratamiento de cada paciente.

7.3 Análisis de los datos

La descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas. Estas variables, se contrastaron entre los grupos de tratamiento mediante la prueba de la probabilidad exacta de Fisher para las variables categóricas y t de student para las variables continuas.

La puntuación obtenida con las diferentes escalas clinimétricas fue contrastada entre grupos mediante la U de Mann-Whitney. Los cambios de estas puntuaciones entre cada una de las cuatro evaluaciones realizadas y su interacción entre los grupos de tratamiento se analizó con un ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de Bonferroni *post hoc*.

Para evaluar la tasa de respuesta al tratamiento con EMTr se obtuvo el porcentaje de disminución entre la puntuación basal y final por sujeto, en cada una de las escalas clinimétricas. Se comparó la tasa de respuesta a la EMTr entre grupos mediante la prueba de la probabilidad exacta de Fisher.

Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para determinar la relación existente entre la tasa de respuesta al tratamiento, evaluada con las tres escalas de depresión, y los valores Z de las MEBAs y las MEBEs obtenidos a partir del registro basal del EEG.

Para la comparación de las distintas variables del EEG (MEBAs, MEBEs y fuentes) antes y después del tratamiento con EMTr, en los dos grupos de estimulación (EMTr derecha y EMTr izquierda), se utilizó el ANOVA de dos factores (1 dependiente/1 independiente). En los casos en que se encontró una interacción significativa, se analizaron los contrastes mediante la t de Student. Para ello se usó el programa Neuronica Estadística 4.0 mientras que para el resto de los datos se utilizó el paquete estadístico PASW 18.

El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$ para todos los análisis.

8. Consideraciones éticas

La realización de esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y se condujo de acuerdo con los lineamientos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association, 1964). Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo VI). A continuación se resume el procedimiento para la obtención de dicha carta:

1. Cada paciente fue invitado a tomar parte en este proyecto por su médico tratante y posteriormente por la autora de esta investigación.
2. Se explicó al paciente, de manera general, las características de la investigación. Posteriormente, se procedió a entregar una carta de consentimiento informado para que pudiera leerla con detenimiento.
3. Terminada la lectura del documento se invitó al sujeto a externar cualquier pregunta o comentario al respecto.
4. Una vez resueltas todas las dudas, se preguntó directamente al sujeto si deseaba tomar parte en el estudio y si comprendía que su participación era absolutamente voluntaria y, que de aceptar, no se le negaría el servicio por el cual acudió al Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente.
5. A quienes aceptaron participar voluntariamente, se les solicitó la firma y fecha del día de lectura, de dos cartas de consentimiento informado; adicionalmente se requirió la firma y fecha por parte de dos testigos y de la autora de esta trabajo, quien quedó con el resguardo de una carta. La otra se entregó al participante y se le solicitó que la conservara durante el curso de la investigación.

9. Resultados

9.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra

Se incluyeron 20 sujetos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor. El 100 % de los pacientes fue reclutado en el Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente. Del total de la muestra, el 30 % (n=6) fueron hombres, el 70 % (n=14) mujeres y tuvieron una edad promedio de 31.7 +/- 7.3 años (19-46 años). El nivel de escolaridad fue de 15.3 +/- 3.2 años, el 60 % de los sujetos contaba con una pareja y el 70 % tenía una ocupación al momento del estudio. El nivel socioeconómico se distribuyó uniformemente entre bajo (28.6 %), medio (38.1 %) y alto (28.6 %). Entre el total de los pacientes, el 75 % era virgen al tratamiento y el 25 % restante era resistente al tratamiento farmacológico. Los resultados de la evaluación estadística de las características sociodemográficas, por grupo de tratamiento, están resumidas en la Tabla 1.

Tabla1. Características sociodemográficas por grupo de tratamiento.

Característica	EMTr 1 Hz n= 10	EMTr 5 Hz n= 10	Estadística
Sexo (% = M/F)	30/70	30/70	* p=1.0
Edad (Media, DE)	34.9 (4.06)	28.7 (8.23)	t=2.1, 13 gl, p=0.05
Escolaridad en años (Media, DE)	16.6 (3.5)	14 (2.6)	t=1.8, 18 gl, p=0.07
Ocupación (% = con/sin)	60/40	80/20	*p=0.62
Nivel socioeconómico (% = alto/medio/bajo)	30/40/30	30/40/30	*p=1.0
Estado Civil (% = con/sin pareja)	80/20	40/60	*p=0.17
Resistencia al tratamiento (% = no/si)	70/30	80/20	*p=1.0

* Prueba de la probabilidad exacta de Fisher

Características de la depresión

A partir de un punto de corte de 18 en la Escala de Depresión de Hamilton, la severidad de la depresión se clasificó como moderada en el 60 % de la muestra (n=12) con una

puntuación basal media de 24.7 (+/- 3.9) y a partir de un punto de corte de 30 como severa en el 40 % restante (n=8) con un puntaje basal medio de 33.7 (+/- 4.4).

En la evaluación basal con el resto de las escalas, los pacientes presentaron puntajes de 30.6 (+/- 5.4) en la Escala de Montgomery-Asberg para Depresión, 33.3 (+/- 9.6) en el Inventario de Depresión de Beck y 25.4 (+/- 7.2) en la Escala de Ansiedad de Hamilton.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estimulación derecha (1 Hz) e izquierda (5 Hz) cuando se comparó, semana a semana, el puntaje en cada una de las escalas clínicas HDRS, MADRS, BDI y HARS (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los puntajes clínicos obtenidos mediante las escalas clinimétricas entre grupos de tratamiento.

Evaluación	EMTr Der. (1Hz) Media (DE)	EMTr Izq. (5Hz) (Media DE)	Estadística
Escala de Depresión de Hamilton			
Basal	26.6 (4.9)	30.1 (7.1)	U=38, p=0.36
Semana 1	16.8 (8.2)	12.9 (4.8)	U=36, p=0.28
Semana 2	10.5 (6.7)	10.7 (5.5)	U=48.5, p=0.91
Final	9.1 (5.1)	7.6 (5.9)	U=40, p=0.44
Escala de Depresión de Montgomery-Asberg			
Basal	29.3 (6.2)	32.0 (4.8)	U= 37.5, p=0.34
Semana 1	18.9 (10.1)	16.2 (8.1)	U= 41, p=0.50
Semana 2	10.0 (5.8)	10.5(5.2)	U= 47, p=0.82
Final	7.4(3.9)	7.9(8.9)	U= 39, p=0.40
Inventario de Depresión de Beck			
Basal	33.5(9.9)	33.1 (10.4)	U=41.5, p=0.52
Semana 1	23.1(17.2)	14.8 (8.0)	U=39, p=0.41
Semana 2	13.9 (10.0)	11.7 (7.5)	U=43, p=0.57
Final	13.9 (8.9)	9.0 (7.8)	U=31, p=0.15
Escala de Ansiedad de Hamilton			
Basal	24.0 (5.31)	26.9 (9.10)	U=43, p=0.60
Semana 1	15.1 (8.84)	13.1 (7.65)	U=46.5, p=0.79
Semana 2	9.5 (6.31)	9.4 (6.39)	U=47, p=0.82
Final	8.0(4.54)	7.0(5.33)	U=42, p=0.54

9.2 Respuesta clínica al tratamiento con EMTr

9.2.1 Respuesta por grupo de tratamiento

Ambos grupos presentaron respuesta al tratamiento con EMTr, definida como una reducción $\geq 50\%$ en la puntuación clinimétrica media grupal con respecto a la basal. Esta respuesta se observó a partir de la sesión 5 al evaluar con HDRS (F=65.57, 1 y 3 gl, p= 0.001), MADRS (F=60.22, 1 y 3 gl, p= 0.001) y HARS (F=58.79, 1 y 3 gl, p= 0.001) y a partir de la sesión 10 con BDI (F=46.84, 1 y 3 gl, p= 0.001) (Figuras 7 a 10). No se observaron diferencias significativas al comparar, semana a semana, los puntajes obtenidos mediante HDRS, MADRS, BDI y HARS entre ambos grupos de tratamiento

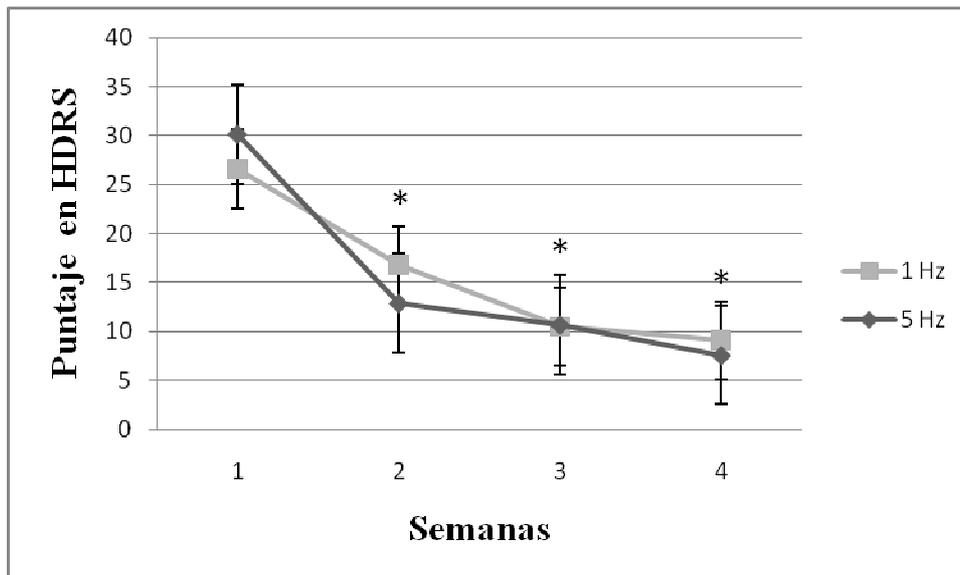


Figura 7. Respuesta clínica a la EMTr en ambos grupos. En el eje de las ordenadas aparece el promedio del puntaje obtenido por cada grupo en la Escala de Hamilton para Depresión, aplicada en la evaluación basal (1), en la semana uno (2), en la semana dos (3) y en la evaluación final (4) (eje de las abscisas). El asterisco equivale a diferencias significativas (p=0.001) con respecto a la evaluación basal.

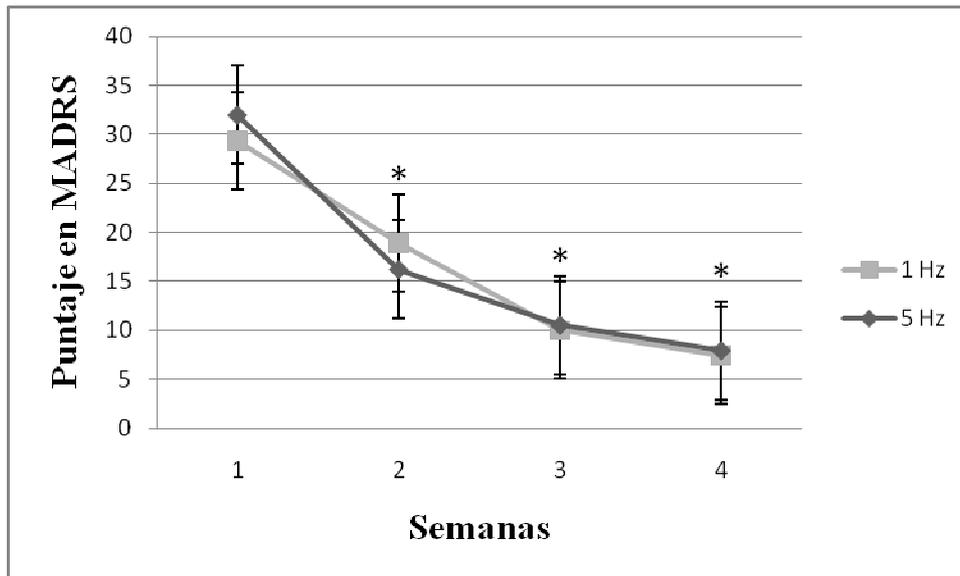


Figura 8. Respuesta clínica a la EMTr en ambos grupos. En el eje de las ordenadas aparece el promedio del puntaje obtenido por cada grupo en la Escala de Montgomery-Asberg para Depresión, aplicada en la evaluación basal (1), en la semana uno (2), en la semana dos (3) y en la evaluación final (4) (eje de las abscisas). El asterisco equivale a diferencias significativas ($p=0.001$) con respecto a la evaluación basal.

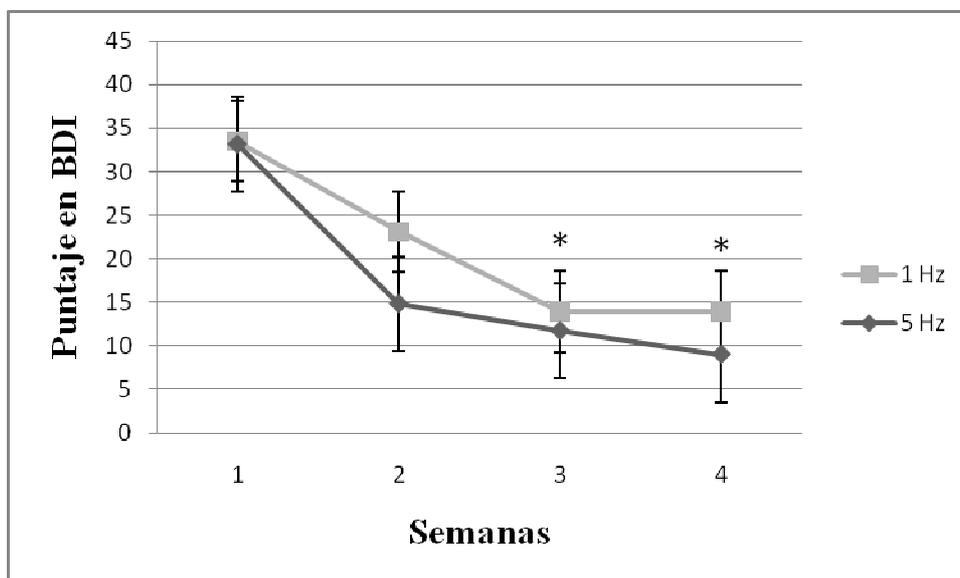


Figura 9. Respuesta clínica a la EMTr en ambos grupos. En el eje de las ordenadas aparece el promedio del puntaje obtenido por cada grupo en el Inventario de Depresión de Beck, aplicado en la evaluación basal (1), en la semana uno (2), en la semana dos (3) y en la evaluación final (4) (eje de las abscisas). El asterisco equivale a diferencias significativas ($p=0.001$) con respecto a la evaluación basal.

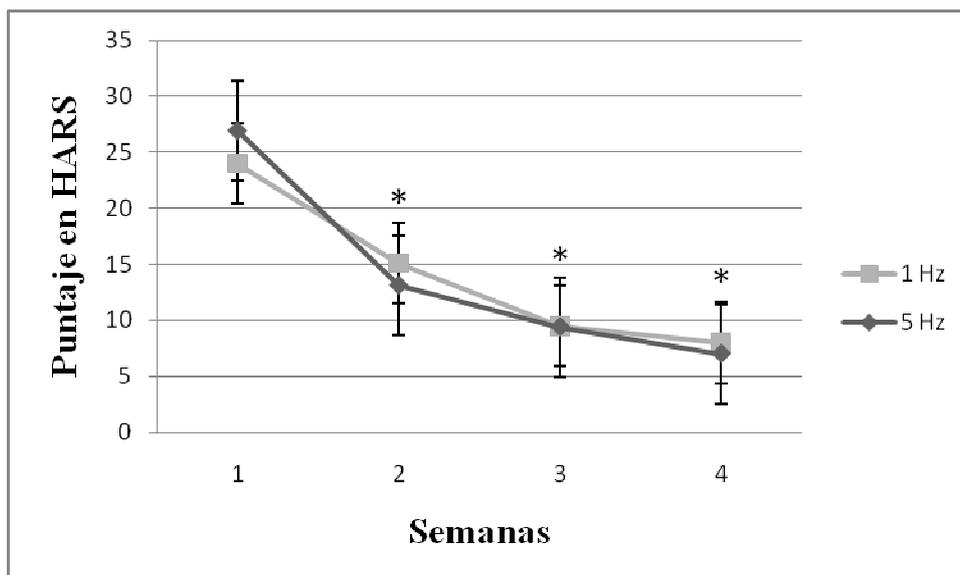


Figura 10. Respuesta clínica a la EMTr en ambos grupos. En el eje de las ordenadas aparece el promedio del puntaje obtenido por cada grupo en la Escala de Hamilton para Ansiedad, aplicada en la evaluación basal (1), en la semana uno (2), en la semana dos (3) y en la evaluación final (4) (eje de las abscisas). El asterisco equivale a diferencias significativas ($p=0.001$) con respecto a la evaluación basal.

9.2.2 Diferencias en la respuesta clínica a la EMTr entre pacientes resistentes y no resistentes al tratamiento farmacológico

Al comparar la tasa de respuesta al tratamiento con EMTr entre los pacientes resistentes y no resistentes al tratamiento farmacológico no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de la respuesta a la EMTr entre los pacientes resistentes y no resistentes al tratamiento farmacológico.

		HDRS (%)	BDI(%)	MADRS (%)
Resistentes (n=5)	a	4 (80%)	3 (60%)	4 (80%)
	b	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)
No resistentes (n=15)	a	12 (80%)	12 (80%)	14 (93.3%)
	b	3 (20%)	3 (20%)	1 (6.7%)
Estadística		* $p=1.0$	* $p=0.56$	* $p=0.47$

a = Respuesta a la EMTr

b = No respuesta a la EMTr

* Prueba de la probabilidad exacta de Fisher

9.2.3 Diferencias individuales en la respuesta a la EMTr de acuerdo al grupo de estimulación

Como puede notarse en las figuras 7 a 10, los dos grupos respondieron igual al tratamiento. Sin embargo, cuando se analizó la respuesta individual a la EMTr, en función de la lateralidad de la estimulación, no todos los pacientes cumplieron el criterio de respuesta al tratamiento (disminución \geq al 50 % de la sintomatología basal). Se observó la mayoría de los pacientes que no alcanzaron ésta respuesta pertenecieron al grupo de EMTr derecha (1 Hz): 3 de 4 cuando se evaluaron con la HDRS; 4 de 5 con la BDI y 1 de 2 con la MADRS.

9.3 Medidas espectrales del EEG y EMTr

9.3.1 Medidas espectrales de banda ancha y estrecha

Cuando se compararon los valores Z de potencia absoluta, potencia relativa y frecuencia media en la banda ancha, antes y después del tratamiento con EMTr, no se encontraron cambios significativos para ninguno de los grupos.

Posteriormente, se compararon los valores Z de potencia absoluta en la banda estrecha, antes y después del tratamiento, entre el grupo de estimulación derecha (1 Hz) e izquierda (5 Hz). De este contraste se observaron diferencias significativas para la interacción pre-post tratamiento en ambos grupos ($F=10.21$, 18gl, $p=0.005$).

Las comparaciones subsecuentes mostraron que para el grupo de estimulación derecha (1 Hz), el tratamiento con EMTr indujo cambios en regiones fronto-centro-temporales, sobre todo izquierdas, en frecuencias adyacentes comprendidas en el rango de la banda alfa y particularmente en la banda beta. Todos los valores t fueron positivos; la EMTr a 1Hz produjo disminución significativa de la PA en esas regiones. (Figura 11).

Valores t con cambios significativos post-tratamiento con EMTr Derecha a 1 Hz, en la Banda Estrecha	
Frecuencia (Hz)	Derivaciones (t \neq 2.26)
7.42	O2 (2,17)
9.37	F4 (2,28), FZ (2,34)
9.77	C4 (2,44), CZ (2,60)
10.55	C3 (2,52),
10.94	C4 (2,81), T3 (2,32)
11.33	F1 (2,70), F7 (2,50), F8 (2,40), T3 (2,67)
13.67	T3 (2,70)
14.06	T3 (3,02), T4 (2,36)
14.45	F2 (2,51), T3 (2,56), P3 (2,65)
14.84	T3 (2,36)
15.23	F4 (2,34), F8 (2,66), FZ (2,65), P3 (2,78)
15.62	F1 (4,10), FZ (2,31)
16.02	F1 (2,43), F2 (2,37), C4 (2,30), T3 (2,41), P3 (2,75)
16.41	F1 (2,42), F2 (2,54), F3 (2,61), F7 (2,36), FZ (2,97), T6 (3,14), P3 (2,30), P4 (2,39), O2 (2,34)
16.80	F1 (2,56), F2 (2,28), F3 (2,80), C4 (2,62), CZ (2,41), T3 (3,21), T4 (2,68), O2 (2,30)
17.19	F1 (2,58), F2 (2,36), C3 (2,31)
17.58	F3 (2,37), F7 (2,46), CZ (3,38), O2 (2,28)
17.97	T3 (2,56)
18.36	CZ (2,93), T3 (2,92), T4 (2,58), P3 (2,65)
18.75	F1 (2,31), F3 (2,32), T3 (2,63)
19.14	F1 (2,33), F4 (2,43), F8 (2,56), CZ (2,79), T3 (2,28)

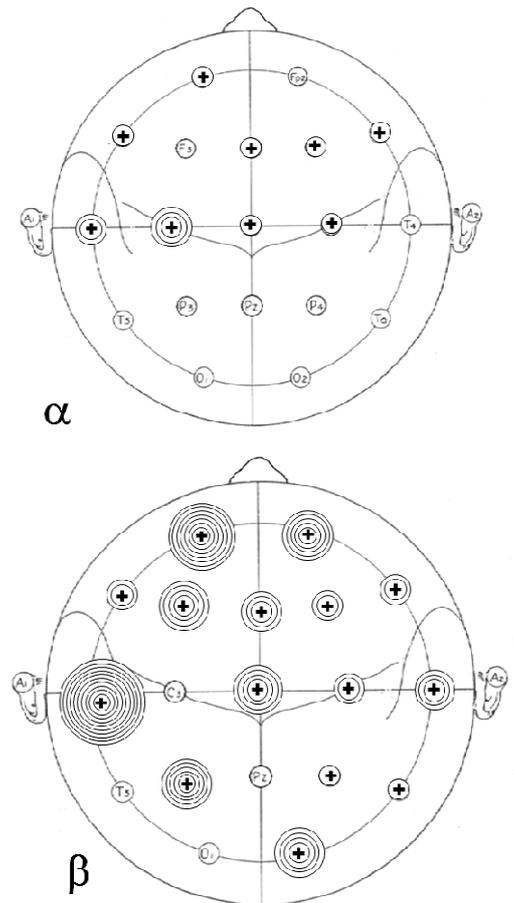


Figura 11. Derivaciones con cambios significativos en los valores Z de banda estrecha después del tratamiento con EMTr derecha a 1 Hz. A la izquierda se muestran las frecuencias y derivaciones con puntajes t significativos ($p=0.025$). A la derecha los círculos concéntricos representan el número de veces que aparecieron cambios significativos en una determinada derivación.

En el grupo de estimulación izquierda (5 Hz), el tratamiento generó modificaciones distribuidas a lo largo de todas las topografías y rangos de frecuencia, con especial efecto sobre regiones anteriores en el rango de frecuencia alfa. En este grupo, con excepción de las derivaciones FZ y F8 en frecuencias del rango delta y sobre T5 y T6 en frecuencias del rango beta, (en 17 de 21 derivaciones) los valores t fueron negativos (Figura 12).

Tabla 4. Regiones con disminuciones significativas de la densidad de fuentes de corriente después de la EMTr derecha a 1 Hz.

Frecuencia (Hz)	Región
15.23	Giro frontal medio izquierdo
16.01	Giro frontal orbital lateral izquierdo
16.40	Cíngulo izquierdo
16.79	Giro frontal medio izquierdo

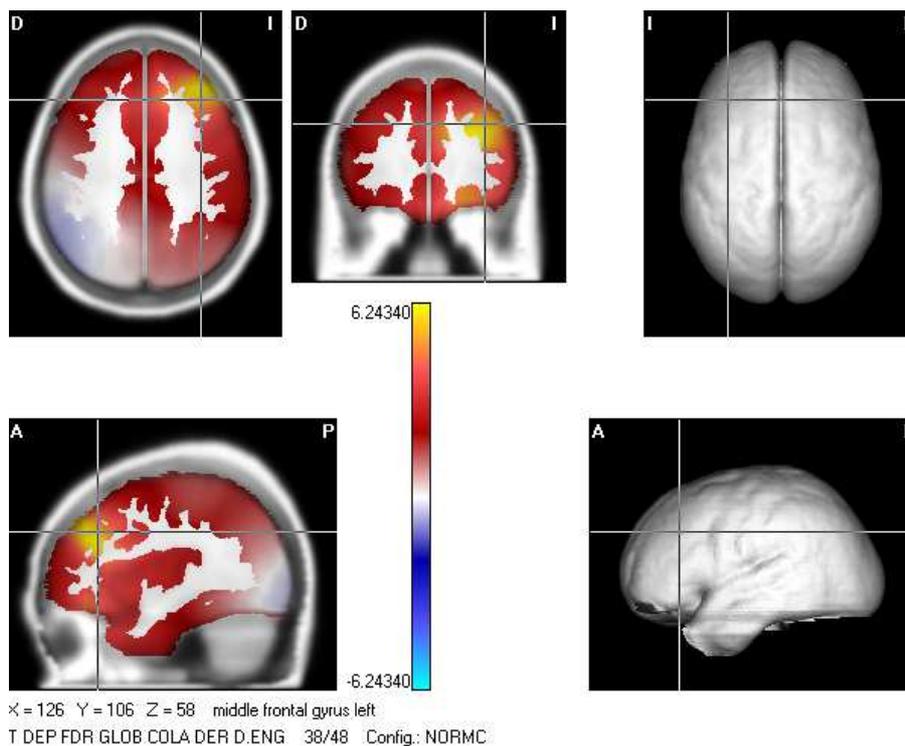


Figura 13. Diferencia entre las fuentes pre y post tratamiento. La localización corresponde al giro frontal medio izquierdo en 15.23 Hz, en el grupo de EMTr derecha a 1 Hz (p=0.0001).

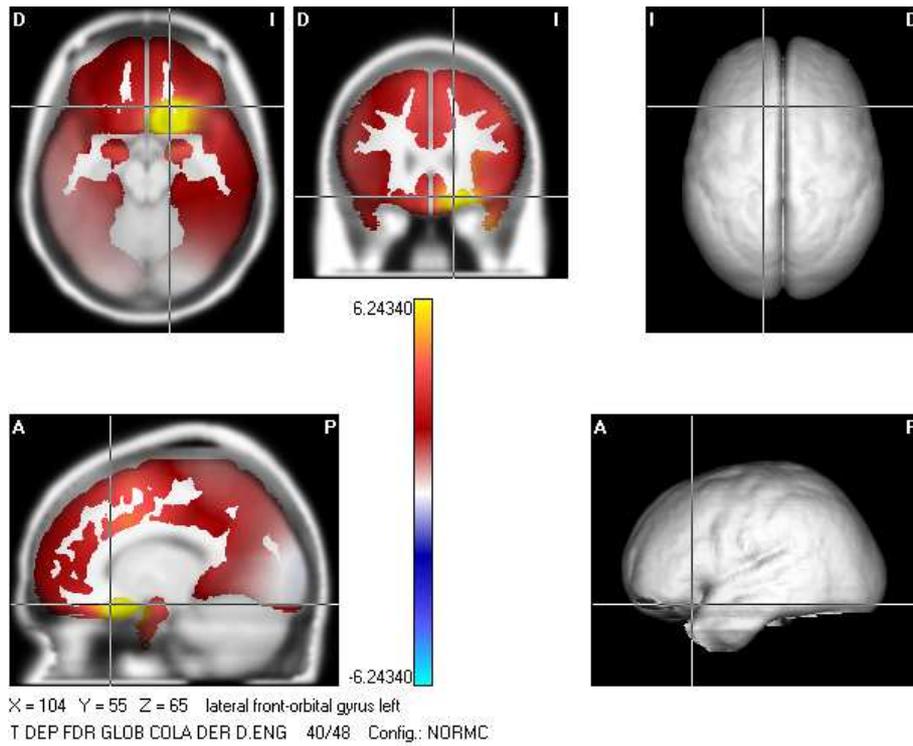


Figura 14. Diferencia entre las fuentes pre y post tratamiento. La localización corresponde al giro frontal orbital lateral izquierdo en 16.01 Hz, en el grupo de EMTr derecha a 1 Hz ($p=0.0001$).

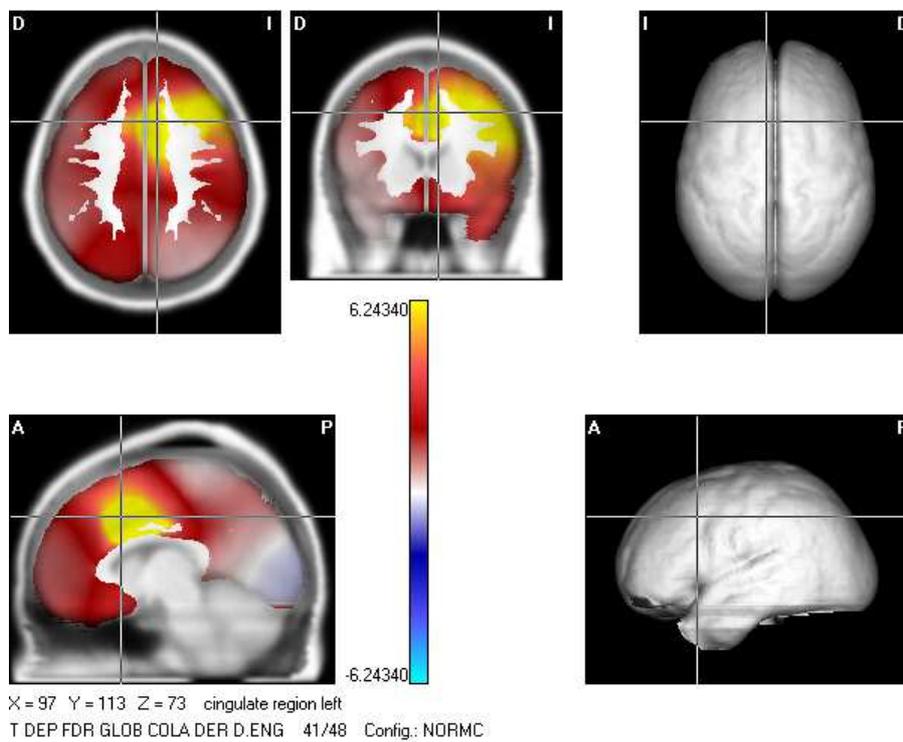


Figura 15. Diferencia entre las fuentes pre y post tratamiento. La localización corresponde al cíngulo izquierdo en 16.40 Hz, en el grupo de EMTr derecha a 1 Hz ($p=0.0001$).

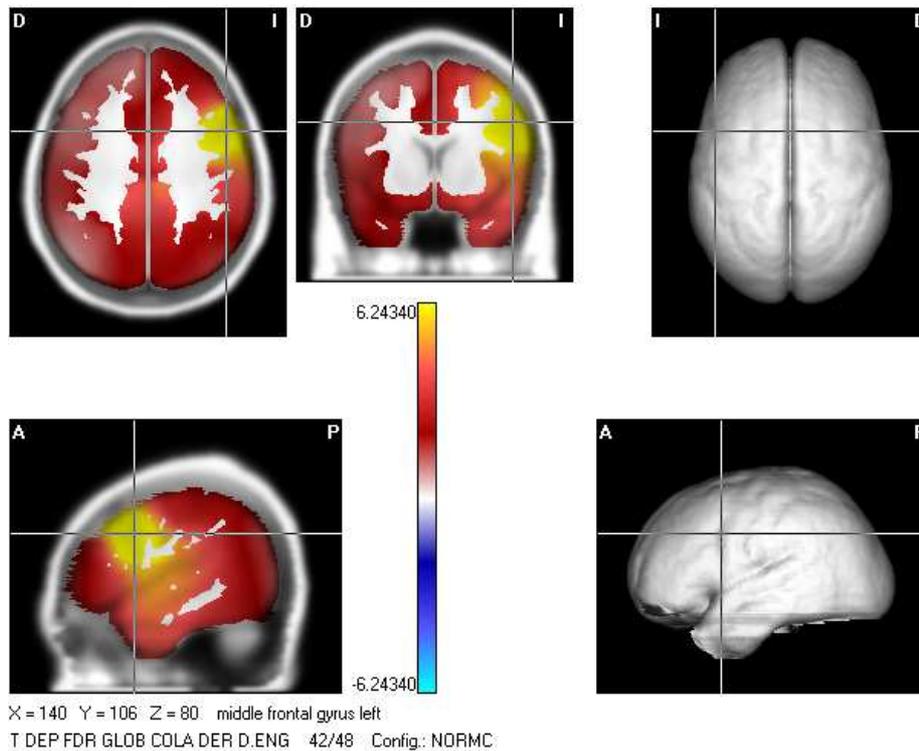


Figura 16. Diferencia entre las fuentes pre y post tratamiento. La localización corresponde al giro frontal medio izquierdo en 16.79 Hz, en el grupo de EMTr derecha a 1 Hz ($p=0.0001$).

9.4 Relación de la respuesta clínica y las medidas espectrales del EEG

Cuando se correlacionó el porcentaje de respuesta clínica con los valores Z de las MEBAs, se observó que la mayoría de las correlaciones significativas se presentaron en el grupo de estimulación derecha (1 Hz), particularmente en el Inventario de Depresión de Beck y en las bandas theta y beta. Aún cuando no se encontró una distribución topográfica definida, llamó la atención que en su mayoría las correlaciones fueron positivas con los valores Z de la banda theta y negativas con los de la banda beta (Tablas 5, 6 y 7). El grupo de estimulación izquierda (5 Hz) presentó menos correlaciones significativas, todas ellas fueron negativas y se observaron en la banda delta para la frecuencia media (Tabla 8).

Tabla 5. Derivaciones con correlaciones significativas entre la Escala de Depresión de Hamilton y los valores Z de Potencia Absoluta (PA) y Potencia Relativa (PR) en el grupo de EMTr a 1 Hz.

MEBAS	DERIVACIONES				
		C4	T3	T6	PZ
PA THETA	r	.70	.69		
	p	0.02	0.02		
PA BETA	r			-.85	
	p			0.002	
PR THETA	r				.71
	p				0.02

Tabla 6. Derivaciones con correlaciones significativas entre el Inventario de Depresión de Beck y los valores Z de la Potencia Absoluta (PA), Potencia Relativa (PR) y Frecuencia Media (FM) en el grupo de EMTr a 1 Hz.

MEBAS	DERIVACIONES										
		F2	F4	F8	C4	CZ	T3	T4	T6	P4	PZ
PA THETA	r				.82	.81					.72
	p				0.004	0.004					0.01
PA BETA	r			-.77					-.66		
	p			0.01					0.04		
PR THETA	r						.68				
	p						0.03				
FM DELTA	r		.72			.74					
	p		0.01			0.01					
FM THETA	r							.71	.68		
	p							0.02	0.02		
FM ALFA	r							-.79			
	p							0.006			
FM BETA	r	.71			.66						
	p	0.02			0.03						

Tabla 7. Derivaciones con correlaciones significativas entre la escala de depresión de Montgomery-Asberg y los valores Z de Potencia Absoluta (PA) en el grupo de EMTr derecha a 1 Hz.

MEBAS	DERIVACIONES							
		F8	C3	C4	CZ	T3	T6	O1
PA THETA	r		.70	.77	.71	.75		
	p		0.02	0.009	0.02	0.01		
PA BETA	r	-.65					-.72	-.72
	p	0.04					0.01	0.01

Tabla 8. Derivaciones con correlaciones significativas entre las tres escalas de depresión y los valores Z de la FM Delta en el grupo de EMTr a 5 Hz.

ESCALAS	DERIVACIONES					
		F8	T5	P3	PZ	O2
HDRS	r	-.86	-.69	-.84	-.65	-.82
	p	0.001	0.02	0.002	0.04	0.004
BDI	r				-.86	
	p				0.002	
MADRS	r				-.81	
	p				0.005	

Al correlacionar el porcentaje de respuesta clínica con los valores Z de las MEBEs, también el grupo de estimulación derecha (1 Hz) presentó la mayoría de las correlaciones significativas, las cuales se observaron en frecuencias de los rangos theta y beta en la Escala de Depresión de Hamilton (Tabla 9) y theta, alfa y beta en el Inventario de Depresión de Beck (Tabla 10) así como en la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Tabla 11).

Estas correlaciones mostraron una tendencia a distribuirse en regiones fronto-centrales y temporales anteriores. De manera consistente, el sentido de las correlaciones fue positivo en las frecuencias del rango theta y negativo en las frecuencias del rango beta. En el caso de las frecuencias alfa, las correlaciones fueron positivas para el rango bajo y negativas para el rango alto.

En el grupo de estimulación izquierda (5 Hz), sólo se observaron correlaciones significativas en el rango theta con la escala de depresión de Hamilton (Tabla 12) y en el rango beta con el inventario de depresión de Beck (Tabla 13); todas ellas fueron negativas.

Tabla 9. Derivaciones con correlaciones significativas entre la escala de depresión de Hamilton y los valores Z de banda estrecha, en el grupo de EMTr a 1 Hz.

		DERIVACIONES												
	Hz		F1	F4	F8	FZ	C3	C4	T3	T5	T6	P4	O1	O2
THETA	4	r									-0.77			
		p									0.009			
	4.3	r							0.64					
		p							0.04					
	4.7	r									-0.66			
		p									0.03			
	5.9	r	0.71				0.69	0.75	0.64					
		p	0.02				0.02	0.01	0.04					
	6.3	r	0.76						0.70					
		p	0.01						0.02					
	6.6	r	0.65	0.75						0.79				
		p	0.04	0.01						0.007				
	7	r	0.80											
		p	0.006											
BETA	15.2	r						-0.67			-0.68			
		p						0.03			0.03			
	15.6	r									-0.82		-0.69	
		p									0.004		0.02	
	16	r		-0.64	-0.79									
		p		0.05	0.007									
	16.4	r									-0.75	-0.70		
		p									0.01	0.02		
	16.8	r									-0.81	-0.66	-0.64	
		p									0.005	0.03	0.04	
	17.1	r									-0.67			
		p									0.03			
	17.6	r				-0.63								
		p				0.50								
	18	r								-0.64			-0.69	
		p								0.04			0.02	
	18.3	r									-0.85			
		p									0.002			
18.8	r									-0.72	-0.66			
	p									0.01	0.03			

Tabla 10. Derivaciones con correlaciones significativas entre el inventario de depresión de Beck y los valores Z de banda estrecha, en el grupo de EMTr derecha a 1 Hz.

		DERIVACIONES																			
	Hz		F1	F2	F3	F4	F7	F8	FZ	C3	C4	CZ	T3	T4	T5	T6	P3	P4	PZ		
THETA	4	r										.69									
		p											0.02								
	4.7	r								.72			.86					.65			
		p								0.01			0.001					0.04			
	5.1	r										.74	.72								
		p										0.01	0.01								
	5.5	r						-.72													
		p						0.02													
	5.9	r	.66									.73	.71							.66	
		p	0.03									0.01	0.02							0.04	
6.3	r	.64			.65																
	p	0.04			0.04																
6.6	r										.78	.66							.68		
	p										0.008	0.03							0.03		
7	r										.70										
	p										0.02										
ALFA	7.4	r	.74	.64			.69		.64			.67							.71	.80	
		p	0.01	0.04			0.02		0.04			0.03							0.02	0.006	
	7.8	r	.75	.68	.64		.76	.69		.73				.80	.78			.66	.67	.77	
		p	0.01	0.03	0.04		0.01	0.02		0.01				0.005	0.008			0.03	0.03	0.009	
	8.2	r	.70	.72		.67	.66		.70	.68	.70	.68	.74	.79						.69	
		p	0.02	0.02		0.03	0.03		0.02	0.03	0.02	0.03	0.01	0.006						0.02	
11.3	r															-.67					
	p															0.03					
BETA	12.9	r																		-.78	
		p																		0.008	
	13.3	r					-.65			-.73											-.72
		p					0.04			0.01											0.01
	13.7	r							-.80			-.73									
		p							0.006			0.01									
	14.1	r							-.84												-.67
		p							0.002												0.03
	14.5	r																			-.68
		p																			0.03
	14.8	r																			-.68
		p																			0.03
	15.6	r					-.73														-.68
		p					0.01														0.03
	17.2	r							-.72												
		p							0.01												
	17.6	r							-.80												
		p							0.005												
	18	r							-.72												
		p							0.02												
18.3	r	.66																		-.71	
	p	0.03																		0.02	
18.8	r							-.70													
	p							0.02													

Tabla 11. Derivaciones con correlaciones significativas entre la escala de depresión de Montgomery-Asberg y los valores Z de banda estrecha, en el grupo de EMTr derecha a 1 Hz.

		DERIVACIONES																
	Hz		F1	F3	F4	F7	F8	FZ	C3	C4	CZ	T3	T4	T6	P4	PZ	O1	
THETA	5.5	r				-.68												
		p				0.03												
	5.9	r	.70						.79	.74	.69	.81						
		p	0.02						0.007	0.01	0.02	0.005						
	6.3	r								.68								
		p								0.03								
6.6	r								.67	.77	.86					.66		
	p								0.03	0.01	0.001					0.03		
7	r							.77	.69	.68	.68							
	p							0.01	0.02	0.03	0.03							
ALFA	7.4	r							.79			.73						
		p							0.007			0.02						
	7.8	r							.78			.67	.67					
		p							0.008			0.03	0.03					
	8.2	r										.65						
		p										0.04						
	8.6	r							.64									
		p							0.04									
	11.7	r		-.64			-.78									-.79		
		p		0.04			0.008									0.007		
	12.1	r					-.65											
		p					0.04											
12.5	r					-.75										-.73		
	p					0.01										0.01		
BETA	13.3	r												-.71				
		p												0.02				
	14.4	r																-.64
		p																0.04
	15.2	r																-.77
		p																0.009
	15.6	r						-.69		-.64								
		p						0.02		0.04								
	16	r					-.81											
		p					0.005											
	17.1	r																-.64
		p																0.04
	17.6	R			-.71			-.77										-.73
		p			0.02			0.009										0.01
	18	r																-.71
		p																0.02
	18.3	r						-.66							-.84			-.69
		p						0.03							0.003			0.02
18.8	r				-.67									-.65			-.82	
	p				0.03									0.04			0.004	

Tabla 12. Derivaciones con correlaciones significativas entre la Escala de Depresión de Hamilton y los valores Z en la banda estrecha, en el grupo de EMTr izquierda a 5 Hz.

		DERIVACIONES						
		Hz		C3	T3	T5	T6	O1
THETA	4	r					-.71	
		p					0.02	
	4.3	r				-.64		
		p				0.04		
	4.7	r				-.68		
		p				0.03		
	5.1	r						-.64
		p						0.04
	5.5	r			-.64	-.74		
		p			0.04	0.01		
	6.3	r		-.73				
		p		0.01				

Tabla 13. Derivaciones con correlaciones significativas entre el Inventario de Depresión de Beck y los valores Z en la banda estrecha, en el grupo de EMTr izquierda a 5 Hz.

		DERIVACIONES					
		Hz		F2	FZ	T5	P4
BETA	14.8	r				-.64	-.66
		p				0.04	0.03
	18.8	r		-.65	-.64	-.66	
		p		0.04	0.04	0.03	

10. Discusión

La depresión es una enfermedad que representa un importante problema de salud pública mundial pues su actual prevalencia en la población adulta (16.2 %) (Kessler et al., 2003) va en incremento, de modo que se ha proyectado que para el año 2020 será la segunda causa de discapacidad, únicamente debajo de la cardiopatía isquémica (Murray & Lopez, 1997).

Los estudios epidemiológicos señalan que las mujeres tienen un riesgo 2 veces mayor que los hombres de padecer TDM (Hasin et al., 2005). En concordancia con la literatura, en este estudio el 70 % de la muestra total era de sexo femenino en una proporción 2.3:1, mujeres a hombres (Angst, 1997b).

Con excepción de la edad, no se encontraron diferencias significativas en las variables sociodemográficas, lo cual está a favor de la homogeneidad de las muestras correspondientes a ambos grupos. Más adelante se analizará como es que se considera que la variable edad pudiera haber influido en nuestros resultados.

Hasta el momento, no existe un consenso o guía de tratamiento para el manejo de la depresión con EMTr. Así, los parámetros como lateralidad, frecuencia, número de pulsos e intensidad con respecto al umbral motor quedan sujetos al juicio del responsable del diseño y aplicación de cada paradigma de estimulación. Del mismo modo sucede con los pacientes candidatos a recibirla pues aún cuando existen recomendaciones generales emitidas por la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (Schlaepfer, George, & Mayberg, 2010), los pacientes susceptibles a recibir EMTr fluctúan entre todas las edades adultas e incluye desde los resistentes hasta los vírgenes al tratamiento farmacológico.

Una de las contribuciones más importantes de esta investigación fue demostrar mediante un estudio aleatorio y ciego, que la respuesta clínica a la EMTr, de manera grupal, es equivalente en términos de eficacia antidepresiva cuando se estimula la CPFDLi a 5 Hz o la CPFDLd a 1 Hz.

En ambos grupos, se observó que la aplicación de EMTr indujo disminución significativa en la puntuación de cada una de las escalas clinimétricas con respecto a la evaluación basal, sin que existieran diferencias significativas entre ellos, a pesar de que la proporción de moderados y severos fue igual en los dos grupos evaluados. De manera interesante, esta reducción en la severidad sintomática se presentó en los dos grupos a partir de la quinta sesión, es decir, 10 días antes del tiempo promedio en que comienzan a actuar los antidepresivos farmacológicos (Salin-Pascual, 2008).

El efecto antidepresivo de la EMTr ha sido demostrado en múltiples investigaciones en las que adicionalmente, se ha probado que existen diferencias significativas entre la estimulación activa y la aplicación de placebo. La mayoría de ellas ha tenido como blanco terapéutico la CPFDLi utilizando frecuencias altas, particularmente 10 y 20 Hz (Fitzgerald, Benitez et al., 2006; Fitzgerald et al., 2010; George et al., 1997; George et al., 1995; George et al., 1996; Lisanby et al., 2009; Pascual-Leone, Catala et al., 1996; Pascual-Leone, Rubio et al., 1996), otras tantas han explorado el efecto que tiene el estimular la CPFDLd con frecuencias bajas, en especial 1 Hz (Januel et al., 2006; Klein et al., 1999; Loo, Sachdev et al., 2003; Padberg et al., 1998).

Entre la gran variedad de trabajos publicados a este respecto, solamente uno ha comparado sistemáticamente el efecto de estimular con una u otra lateralidad (Fitzgerald et al., 2003). En él, Fitzgerald y cols. evaluaron el efecto de la estimulación en tres grupos (EMTr izquierda a 10 Hz, derecha a 1 Hz y placebo) y encontraron que la estimulación activa es significativamente más eficaz que la aplicación de placebo y, al igual que nosotros, no observaron diferencias clínicas entre el efecto de la EMTr derecha e izquierda, aunque ellos aplicaron una frecuencia más alta sobre la CPFDLi.

A este respecto es importante señalar, la existencia de evidencias que demuestran que el estimular la CPFDLi a 10 o 20 Hz no genera un efecto antidepresivo mayor que el hacerlo a 5 Hz (González-Olvera, 2006; Loo, Mitchell et al., 2003; Su, Huang, & Wei, 2005). A lo anterior se puede agregar que se sabe que la sensación incómoda y el riesgo de inducir convulsiones aumentan en la medida que incrementa la frecuencia de estimulación (George, Lisanby, & Sackeim, 1999).

Por lo tanto, consideramos que es fundamental tener en cuenta en los protocolos de EMTr el uso de rangos de frecuencia más bajos, como el utilizado en el presente estudio

con 5 Hz para la CPFDLi, con el objeto de procurar a los pacientes un tratamiento más seguro y cómodo.

De la muestra total, el 25 % era resistente al tratamiento con antidepresivos farmacológicos, con 3 pacientes en el grupo de EMTr 1 Hz y 2 en el de EMTr 5 Hz. La resistencia al tratamiento, definida como la falta de respuesta a dos ensayos farmacológicos adecuados con dos clases diferentes de antidepresivos, es una condición que despierta un particular interés de estudio ya que se ha reportado que entre el 20 y 30% de los pacientes con depresión cumple los criterios de resistencia (Iacoviello et al., 2006).

En esta investigación, se comparó la respuesta a la EMTr entre los pacientes resistentes y no resistentes al tratamiento farmacológico y no se encontraron diferencias significativas entre ellos, de manera que la condición de resistencia al tratamiento farmacológico no parece haber interferido con la respuesta a cualquiera de las dos modalidades de EMTr. Sin embargo, cuando se analizó la respuesta individual a la EMTr, se observó que la mayoría de los sujetos con tasas de respuesta menores al 50 %, pertenecieron al grupo de estimulación derecha (1 Hz).

Las investigaciones acerca del efecto de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva en sujetos con depresión, han incluido desde sus inicios a la población resistente al tratamiento. Diversos estudios señalan esta resistencia como un factor de mala respuesta a la EMTr (Brakemeier et al., 2007; Conca et al., 2000; Fregni et al., 2006; Holtzheimer III, Russo, Claypoole, Roy-Byrne, & Avery, 2004); sin embargo, también existen trabajos que dan evidencias de que más del 45 % los pacientes con resistencia al tratamiento que reciben EMTr, alcanzan tasas de respuesta por arriba del 50% (Fitzgerald et al., 2010; Fitzgerald, Huntsman et al., 2006; Huang, 2004; Rossini, Lucca, Zanardi, Magri, & Smeraldi, 2005).

Es probable que la respuesta deficiente en estos sujetos se deba a que forman parte de un subgrupo distinto de pacientes, con base en evidencias que apuntan a que la resistencia al tratamiento en general un elemento que predice también una mala respuesta al tratamiento con antidepresivos farmacológicos (Bschor, Canata, Mueller-Oerlinghausen, & Bauer, 2001; de Vreede, Burger, & van Vliet, 2005; Mitchell,

Schweitzer, Burrows, Johnson, & Polonowita, 2000; Trivedi et al., 2006), psicoterapia (Gelenberg, Kocsis, McCullough, Ninan, & Thase, 2006; Thase et al., 1994), terapia electro-convulsiva (Dombrowski et al., 2005; Prudic et al., 1996) e incluso a la estimulación del nervio vago (Sackeim et al., 2001). No obstante, esta condición clínica merece ser estudiada con mayor detalle, ya que diversas investigaciones sugieren que el número total de pulsos recibidos por cada sujeto podría jugar un papel crucial en la respuesta de estos pacientes a la EMTr (Fitzgerald, Benitez et al., 2006; Fitzgerald et al., 2010; Fitzgerald, Huntsman et al., 2006; Huang, 2004; Rossini et al., 2005).

Los parámetros de estimulación utilizados en tales estudios varían entre ellos pero, en general, se ha observado que el aplicar de 1500 a 2000 pulsos por sesión (pps), durante 10 a 15 sesiones, induce respuesta clínica en al menos el 45% de los pacientes con resistencia al tratamiento (Avery et al., 2005; Fitzgerald et al., 2010; Fitzgerald, Huntsman et al., 2006; Huang, 2004; Su et al., 2005). En los casos en que se aplicaron menos pps, se alcanzó la respuesta clínica al incrementar el número de sesiones hasta por 6 semanas (Fitzgerald, Benitez et al., 2006; Huang, 2004; Rossini et al., 2005).

De esta forma, es factible pensar que existe una relación positiva entre el número de pulsos recibidos y la respuesta clínica. En ese sentido, es notable el hecho de que en nuestro trabajo la resistencia al tratamiento no interfirió con la respuesta a la EMTr como grupo pero, en contraste, el número de pps sí pareció tener un efecto sobre la respuesta al tratamiento individual ya que la gran mayoría de los pacientes que tuvieron tasas de respuesta menores al 50 % recibieron 900 pps (EMTr derecha-1 Hz), frente a quienes recibieron 1500 pps (EMTr izquierda-5 Hz).

Otra posible explicación del por qué se encontraron menores tasas de respuesta al tratamiento con EMTr en el grupo de estimulación derecha a 1 Hz es el hecho de que ese grupo presentó una media de edad significativamente más alta.

Existen reportes en la literatura que señalan la edad como un factor que predice negativamente la respuesta a la EMTr (Fregni et al., 2006); no obstante, es necesario profundizar más al respecto ya que estos hallazgos involucran sujetos con edades comprendidas entre los 40 y 60 años, y la muestra en esta investigación fue más joven.

Por otra parte, el efecto de la EMTr ha sido poco estudiado mediante el QEEG y los trabajos que abordan esta relación se han realizado con metodologías muy disímiles (Chen et al., 2003; Funk & George, 2008; Griskova et al., 2007; Hamidi, Slagter, Tononi, & Postle, 2009; Okamura et al., 2001; Spronk et al., 2008); además de que sólo dos de ellos se han llevado a cabo con pacientes deprimidos (Funk & George, 2008; Spronk et al., 2008). Por tanto, los resultados de esta investigación difícilmente pueden ser comparados con estudios previos ya que los protocolos de investigación y las muestras estudiadas no son equiparables a los empleados en este trabajo y, en contraste con la literatura que reporta cambios en las MEBAs, nosotros observamos modificaciones post-tratamiento únicamente en las MEBEs.

En este estudio, no existieron cambios significativos en la comparación pre-post tratamiento de las MEBAs para ninguno de los grupos; no obstante, sí los hubo en las MEBEs. Estas modificaciones significativas post-tratamiento se observaron en ambos hemisferios aunque en el izquierdo fueron muy marcados.

En el grupo de EMTr izquierda a 5 Hz, con excepción de las derivaciones F8 y FZ en la banda delta, así como T5 y T6 en la banda beta, se encontró un incremento post-tratamiento de la PA en frecuencias adyacentes de los rangos theta, alfa y beta, el cual no mostró una distribución topográfica definida. En el grupo de EMTr derecha, se observó una disminución significativa de la PA en frecuencias adyacentes comprendidas en los rangos de frecuencia alfa y fundamentalmente beta en regiones fronto-centro-temporales, particularmente en las derivaciones Fp1 y T3.

El análisis de fuentes de actividad eléctrica cerebral de este trabajo corroboró los resultados de la banda beta y mostró disminuciones significativas de la densidad de corriente en regiones involucradas en los circuitos del afecto, tales como la corteza prefrontal dorsolateral y en la corteza del cíngulo anterior.

Los estudios postmortem, de lesiones y de neuroimágenes han demostrado que varias regiones cerebrales pueden mediar los síntomas de la depresión (Drevets et al., 2004). Las neuroimágenes, por ejemplo, han evidenciado cambios del flujo cerebral, o de medidas relacionadas, en la corteza prefrontal, en la corteza del cíngulo, en el hipocampo, en el estriado, en la amígdala y en el tálamo (Drevets, 2001; Drevets et al., 2004; Liotti & Mayberg, 2001).

Los cambios significativos producidos por la EMTr en las puntuaciones de la Escala Hamilton de Ansiedad podrían estar vinculados con las disminuciones significativas de la actividad beta observadas en el grupo EMTr 1 Hz., tanto con las MEBEs como con las fuentes de actividad eléctrica cerebral ya que desde los comienzos de la electroencefalografía se relacionó la actividad beta con los estados de ansiedad (Williams, 1939). Este resultado continuó siendo reportado por otros autores, Wilson y Short (1965) y persiste en la actualidad ya que autores como Grin-Yatsenko, Baas, Ponomarev y Kropotov (2010) han señalado que un incremento difuso de la PA beta puede correlacionar con los síntomas de ansiedad y jugar un papel importante en el inicio del trastorno depresivo.

Asimismo, Knott, Bakish, Lusk, Barkely y Perugini (1996) y Knyazev, Slobodskaya y Wilson (2002) han encontrado correlaciones positivas significativas entre los valores de la PR beta y la puntuación de ansiedad con escalas clínicas diferentes al Inventario de ansiedad de Beck; mientras que, en nuestro grupo de trabajo, Osorio-Rodríguez (2010) encontró correlaciones positivas significativas entre los valores de la FM beta en todas las derivaciones y las puntuaciones del Inventario de Ansiedad de Beck, en un grupo de pacientes con trastorno de pánico; de manera que mientras más rápida era la actividad beta, mayor era la severidad de la sintomatología ansiosa.

También mediante las fuentes de actividad eléctrica cerebral se ha sugerido la relación entre actividad beta y depresión. Korb, Cook, Hunter y Leuchter (2008) encontraron que los pacientes con TDM tenían densidades de corriente significativamente elevadas, con respecto a los controles, en las bandas delta, theta, alfa, beta 1 y beta 2 en las cortezas prefrontal y del cíngulo anterior; justo donde observamos las diferencias pre-post en la banda beta en el grupo EMTr derecha a 1Hz.

Por su parte, Paquette, Beauregard y Beaulieu-Prévost (2009) reportaron un exceso de actividad beta (18-30 Hz) en las regiones fronto-temporales de pacientes con TDM y señalaron que la normalización del mismo se asociaba a una reducción significativa de los síntomas depresivos.

Al respecto, resulta conveniente mencionar el trabajo de (Mantovani et al., 2007) quienes con base en la idea de que el funcionamiento la CPFDL está alterado en los pacientes con Trastorno de Pánico, evaluaron 6 pacientes con Trastorno de Pánico comórbido con TDM. Ellos aplicaron ETMr sobre la CPFDL derecha a 1 Hz por dos

semanas y encontraron disminución significativa en los síntomas de ansiedad en 5 de los 6 pacientes, además la reducción significativa en la sintomatología depresiva con una mejoría sostenida durante los 6 meses siguientes.

En paralelo a estas consideraciones, cabe mencionar el hecho de que es factible esperar que la EMTr sobre la CPFDL, tanto a 5 como a 1Hz, induzca efectos en áreas remotas susceptibles a ser medidos en diversas localizaciones de la corteza cerebral (Fitzgerald et al., 2007), lo que sugiere que existe un efecto modulador interhemisférico (Salerno & Georgesco, 1996) que probablemente implica la reorganización de los circuitos neuronales, en este caso, implicados en la regulación del afecto.

A este respecto, una de las hipótesis más desarrolladas acerca del mecanismo neural subyacente a la EMTr postula que, de una manera similar a la depresión a largo plazo, las frecuencias bajas ($\leq 1\text{Hz}$) disminuyen la excitabilidad cortical, basándose en evidencias como el incremento del umbral para la inducción de fosfenos después de la aplicación de EMTr a 1Hz sobre la corteza visual (Borojerdí, Prager, Muellbacher, & Cohen, 2000). Por otro lado, también se ha demostrado que la EMTr a 1 Hz al ser aplicada sobre la corteza motora primaria, reduce la amplitud de los potenciales sensoriales evocados (Enomoto et al., 2001). A diferencia de lo que ocurre con la EMTr a bajas frecuencias, existe evidencia que demuestra que la EMTr a frecuencias altas incrementa la amplitud y disminuye la latencia de los potenciales motores evocados (Berardelli et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1998; Wu et al., 2000).

Adicionalmente, cabe mencionar que mediante el uso de técnicas de imágenes cerebrales se ha encontrado que la EMTr genera efectos muy diversos pues ya sea aplicada a frecuencias altas (Fuggetta, Pavone, Fiaschi, & Manganotti, 2008; Loo, Sachdev et al., 2003; Nadeau et al., 2002; Speer et al., 2009) o bajas (Eisenegger, Treyer, & Knoch, 2008; Kito, Fujita, & Koga, 2008; Loo, Sachdev et al., 2003; Okabe et al., 2003; Speer, Willis, Herscovitch, Daube-Witherspoon, Shelton, Benson et al., 2003) sobre las cortezas motora primaria (Okabe et al., 2003; Speer, Willis, Herscovitch, Daube-Witherspoon, Shelton, & Benson, 2003) o prefrontal (Kito et al., 2008; Loo, Sachdev et al., 2003; Speer, Willis, Herscovitch, Daube-Witherspoon, Shelton, Benson et al., 2003) derecha o izquierda, puede producir tanto incremento

como disminución del flujo sanguíneo cerebral en regiones, ipsi y contralaterales, remotas el sitio de estimulación.

El correlato de la respuesta al tratamiento con ciertos patrones electroencefalográficos propios de los sujetos con depresión ha sido explorado en diversas investigaciones (Hughes & John, 1999) con el objeto de detectar características del estado depresivo (marcador de estado) y de su remisión (marcador de rasgo), de modo en que puedan utilizarse para predecir la respuesta clínica de estos pacientes.

El hallazgo más consistente es el incremento en las potencias alfa y theta (Hughes & John, 1999), así como asimetría de la potencia alfa sobre regiones frontales tanto por un exceso en el hemisferio derecho (Flor-Henry et al., 2004; Ricardo-Garcell et al., 2009) como en el izquierdo (Davidson, 1998; Hughes & John, 1999; Lubar et al., 2003). El valor predictivo que se ha conferido a las modificaciones en estas medidas con diferentes tratamientos (Baehr et al., 1997; Knott, Mahoney, Kennedy, & Evans, 2000; Knott et al., 2002; Knott & Lapierre, 1987; Kwon et al., 1996; Rosenfeld et al., 1996) señala, en general, al exceso de actividad theta como un marcador de estado en la depresión pues se ha reportado disminución de tal exceso después de la remisión del episodio depresivo (Suzuki et al., 1996). Por otro lado, se ha considerado que el incremento de la potencia alfa es un marcador de rasgo en la depresión, ya que permanece aún después de un tratamiento exitoso (Baehr et al., 1997; Rosenfeld et al., 1996).

Los datos de este estudio demuestran que las características electroencefalográficas basales y la respuesta clínica al tratamiento con EMTr se correlacionan de manera diferente en cada grupo de tratamiento.

Para quienes recibieron EMTr derecha a 1Hz, la tasa de respuesta clínica al tratamiento con EMTr, evaluada mediante las tres escalas de depresión, tiene una correlación positiva con los valores Z de las MEBAs basales en la banda theta. En contraste, estos valores Z en las bandas alfa y beta, sobretudo en esta última, correlacionan de manera negativa con la respuesta al tratamiento. Así, podemos decir que a mayor actividad theta de base, se tendrá mejor respuesta antidepressiva a la EMTr derecha y por el contrario, a mayor actividad alfa y beta basal, se presentará peor respuesta a la EMTr derecha.

Por otro lado, en el grupo de EMTr izquierda a 5 Hz el número de correlaciones fue notoriamente menor respecto al grupo de EMTr derecha. En ellos, la tasa respuesta clínica en las tres escalas de depresión, correlacionó de manera negativa únicamente con los valores Z de frecuencia la media en la banda delta, es decir, al ser más lenta la actividad delta habrá una mejor respuesta clínica a la EMTr izquierda.

En ninguno de los dos grupos observamos un patrón topográfico característico para estas correlaciones, no obstante la mayoría de éstas se localizó bilateralmente en derivaciones centro-temporales.

En cuanto a los valores Z de banda estrecha y la respuesta clínica a la EMTr, se encontró, en el grupo de estimulación derecha a 1 Hz, un patrón de correlaciones significativas semejante al que se observó para los valores Z de banda ancha. En general, la respuesta a la EMTr evaluada con HDRS, MADRS y BDI, tiene una relación positiva con los valores Z de frecuencias en el rango theta y negativa para frecuencias en el rango beta. Estos hallazgos sugieren que a mayor actividad lenta, mejor respuesta a la EMTr y, a mayor actividad rápida, peor respuesta antidepressiva a la estimulación. Cabe señalar que este patrón de correlaciones fue muy peculiar cuando se analizaron las frecuencias del rango alfa, pues éstas fueron significativamente positivas en el rango alfa bajo y negativas para el rango alfa alto.

Estos resultados concuerdan con los hallazgos que señalan la presencia de exceso de actividad theta como un marcador de rasgo y como un factor que predice la respuesta al tratamiento en la depresión. Asimismo, coinciden con los datos controversiales alrededor del incremento en la actividad alfa como un marcador de rasgo o de estado en la depresión pues hay que destacar que en dichos estudios se reportan valores de las MEBA.

Es probable que el análisis más fino del presente trabajo, mediante las MEBEs, dé cuenta del por qué algunos autores señalan el incremento en la actividad alfa como un marcador de rasgo, que podría estar dado por la contribución de las frecuencias más bajas de este rango, en contraste con aquellos en que se considera como un marcador de estado, quizás conferido por la participación de las frecuencias más altas del rango alfa.

Finalmente, a pesar de que en la actualidad la EMTr no es un tratamiento considerado en las guías oficiales para el manejo de la depresión, ésta constituye una alternativa prometedora para el manejo del TDM. Aún cuando es necesario incrementar el número de investigaciones acerca de su efecto terapéutico, hasta el día de hoy se cuenta con evidencia que apoya la EMTr como un tratamiento eficaz y seguro para el manejo de la depresión.

Adicionalmente y a su favor, puede mencionarse la rapidez con la que ejerce su efecto así como el reducido número de efectos secundarios que provoca en comparación con los antidepresivos farmacológicos, además del potencial que ofrece para generar plasticidad neuronal.

Otra consideración, derivada de las observaciones en este trabajo es que, dado el esquema de administración que se usa para la EMTr, este es un tratamiento altamente compatible con la implementación y mantenimiento de intervenciones psicoterapéuticas.

11. Conclusiones

Esta investigación compara, por primera vez, el efecto clínico y electrofisiológico del tratamiento con EMTr aplicada sobre la CPFDL derecha a 1 Hz e izquierda a 5 Hz. De ella podemos concluir:

- La edad y la resistencia al tratamiento farmacológico de los pacientes de esta muestra no interfirió con la respuesta antidepressiva a la EMTr en ninguna de las modalidades exploradas en este trabajo.
- La respuesta clínica después de 15 sesiones de EMTr fue igual en los dos grupos de tratamiento. Tanto la estimulación de la CPFDL derecha a 1 Hz como de la izquierda a 5 Hz son capaces de producir una disminución significativa de la sintomatología depresiva, evaluada mediante las escalas HDRS, BDI y MADRS. Por tanto, estos parámetros de estimulación son seguros y eficaces para el tratamiento del TDM.
- Es probable que el número de pulsos recibidos por sesión se relacione positivamente con la respuesta a la EMTr ya que se observó menor respuesta individual al tratamiento en los pacientes estimulados en la CPFDL derecha a 1 Hz (900 pps) respecto a los que fueron estimulados en la CPFDL izquierda con 5 Hz (1500 pps).
- El tratamiento con EMTr, en ninguna de las modalidades utilizadas, no generó cambios significativos en las MEBAs pre-post tratamiento de los pacientes de la muestra.
- Los cambios electrofisiológicos post-tratamiento con EMTr fueron más robustos en el grupo de estimulación derecha a 1Hz, tanto para las MEBEs como para las fuentes de actividad eléctrica cerebral. La EMTr de la CPFDL derecha a 1 Hz indujo más cambios significativos en las MEBEs que la EMTr de la CPFDL izquierda a 5 Hz y generó disminución de la potencia absoluta en frecuencias de los rangos alfa y particularmente beta sobre regiones fronto-centro-temporales.
- La disminución de la PA en frecuencias del rango beta, inducida por la EMTr derecha a 1 Hz, probablemente está relacionada con la disminución observada en los síntomas de ansiedad.

- La correlación entre la respuesta clínica a la EMTr y los valores basales de las medidas espectrales del EEG fue más evidente para las MEBEs en el grupo de estimulación en la CPFDL derecha a 1 Hz. En estos pacientes, a más actividad basal en los rangos de frecuencia theta y alfa bajo, fue mayor la respuesta al tratamiento con EMTr a 1 Hz; mientras que a más actividad basal en los rangos de frecuencia beta y alfa alto, la respuesta al tratamiento con EMTr a 1 Hz fue menor.

12. Limitaciones del estudio

Con base en datos de Solis-Ortiz et al. (1994) se sabe que las MEBAs presentan modificaciones a lo largo del ciclo menstrual. Una de las limitaciones de este trabajo consistió en que no fue posible controlar la fase del ciclo menstrual en que se encontraban las pacientes al momento de obtener el registro electroencefalográfico pues, aunque se registró este dato, por razones éticas no pudo retrasarse el inicio del tratamiento.

Otra limitante estuvo dada por la inclusión de 5 pacientes que se encontraban bajo tratamiento farmacológico durante el estudio y en quienes no fue posible retirarlo por indicación expresa de su médico tratante. Aún cuando se sabe que los antidepresivos farmacológicos producen modificación de las MEBAs (Knott et al., 2000, 2002; Kwon et al., 1996; Tarn et al., 1993), los hallazgos actuales son controversiales y, a favor de esta investigación, la distribución de estos pacientes en cada grupo no fue significativamente diferente entre ellos (3 con EMTr a 1 Hz y 2 con EMTr a 5 Hz).

13. Bibliografía

- Abrams, R., & Taylor, M. A. (1979). Differential EEG patterns in affective disorder and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 36(12), 1355-1358.
- Amores-Guevara, F. (2003). ¿Qué evaluar y para qué? *Informaciones Psiquiátricas. Publicación científica de los Centros de la Congregación de Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón de Jesús.*, 172, 137-150.
- Angst, J. (1997a). Depression and anxiety: implications for nosology, course, and treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58(8), 3-5.
- Angst, J. (1997b). Fortnightly review. A regular review of the long-term follow up of depression. *British Medical Journal*, 315(7116), 1143-1146.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)* (4ta. ed.). Arlington VA: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Avery, D. H., Holtzheimer III, P. E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., ...Roy-Byrne, P. (2005). A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry*, 59(2), 187-194.
- Axelson, D. A., Doraiswamy, P. M., Boyko, O. B., Rodrigo Escalona, P., McDonald, W. M., Ritchie, J. C., ...Krishnan, K. R. (1992). In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic stereology: relationship to dexamethasone suppression test results in patients. *Psychiatry Research*, 44(1), 63-70.
- Bae, J. N., MacFall, J. R., Krishnan, K. R., Payne, M. E., Steffens, D. C., & Taylor, W. D. (2006). Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biological Psychiatry*, 60(12), 1356-1363.
- Baehr, E., Rosenfeld, J. P., & Baehr, R. (1997). The clinical use of an alpha asymmetry protocol in the neurofeedback treatment of depression: Two case studies. *Journal of Neurotherapy*, 2(3), 10-23.
- Barker, A. T. (1991). An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8(1), 26-37.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
- Bartholow, R. (1874). Experimental investigations into the functions of the human brain. . *American Journal of the Medical Sciences*, 67, 305-313.
- Beck-Friis, J., Ljunggren, J. G., Thoren, M., von Rosen, D., Kjellman, B. F., & Wetterberg, L. (1985). Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 10(2), 173-186.
- Beck, A. T. (1963). Thinking and Depression. I. Idiosyncratic Content and Cognitive Distortions. *Archives of General Psychiatry*, 9, 324-333.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Press.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curra, A., Gilio, F., ... Manfredi, M. (1998). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, 122(1), 79-84.

- Besedovsky, H. O., & del Rey, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews*, *17*(1), 64-102.
- Bickford, R. G., & Fremming, B. D. (1965). *Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man*. Resumen presentado en 6th Int Conf med Electr Biol Eng., Tokyo.
- Bickford, R. G., Guidi, M., Fortesque, P., & Swenson, M. (1987). Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery*, *20*(1), 110-116.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., ...Lotstra, F. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biological Psychiatry*, *36*(6), 381-388.
- Bohning, D. E. (2000). *Introduction and overview of TMS physics*. In *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Bohning, D. E., Shastri, A., McGavin, L., McConnell, K. A., Nahas, Z., Lorberbaum, J. P., ...George, M. S. (2000). Motor cortex brain activity induced by 1-Hz transcranial magnetic stimulation is similar in location and level to that for volitional movement. *Investigative Radiology*, *35*(11), 676-683.
- Bohning, D. E., Shastri, A., Wassermann, E. M., Ziemann, U., Lorberbaum, J. P., Nahas, Z., ...George, M. S. (2000). BOLD-f MRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *11*(6), 569-574.
- Bolwig, T. G., Hansen, E. S., Hansen, A., Merkin, H., & Prichep, L. S. (2007). Toward a better understanding of the pathophysiology of OCD SSRI responders: QEEG source localization. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *115*(3), 237-242.
- Borojerdj, B., Prager, A., Muellbacher, W., & Cohen, L. G. (2000). Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *54*(7), 1529-1531.
- Bosch-Bayard, J., Valdes-Sosa, P., Virues-Alba, T., Aubert-Vazquez, E., John, E. R., Harmony, T., ...Trujillo-Barreto, N. (2001). 3D statistical parametric mapping of EEG source spectra by means of variable resolution electromagnetic tomography (VARETA). *Clinical EEG Electroencephalography*, *32*(2), 47-61.
- Brakemeier, E. L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., & Bajbouj, M. (2007). Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of Psychiatric Research*, *41*(5), 395-403.
- Broadhead, W. E., Blazer, D. G., George, L. K., & Tse, C. K. (1990). Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA-Journal of the American Medical Association*, *264*(19), 2524-2528.
- Brody, A. L., Barsom, M. W., Bota, R. G., & Saxena, S. (2001). Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *6*(2), 102-112.
- Bruder, G. E., Sedoruk, J. P., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., & Tenke, C. E. (2008). Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings. *Biological Psychiatry*, *63*(12), 1171-1177.
- Bruss, G. S., Gruenberg, A. M., Goldstein, R. D., & Barber, J. P. (1994). Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Research*, *53*(2), 191-202.

- Bschor, T., Canata, B., Mueller-Oerlinghausen, B., & Bauer, M. (2001). Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression. *Journal of Affective Disorders, 64*(2-3), 261-265.
- Bunney, W. E., Jr., & Davis, J. M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Archives of General Psychiatry, 13*(6), 483-494.
- Caballo, V. (1999). *Terapia cognitivo conductual. Aplicaciones prácticas*. Madrid, España.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ...Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science, 301*(5631), 386-389.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., ...Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet, 373*(9665), 746-758.
- Clarkin, J., & Hurt, S. (1989). Evaluación psicológica: Test y escalas de valoración. En J. A. Talbott, R. E. Hales & S. C. Yudofsky (Eds.), *Tratado de Psiquiatría* (pp. 223-244). Barcelona: Ancora.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography, 18*(2), 192-205.
- Conca, A., Swoboda, E., König, P., Koppi, S., Beraus, W., Künz, A., ...Weiss, P. (2000). Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment. *Human Psychopharmacology, 15*(6), 429-438.
- Cook, B. L., Shukla, S., & Hoff, A. L. (1986). EEG abnormalities in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders, 11*(2), 147-149.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry, 113*(504), 1237-1264.
- Coryell, W., Endicott, J., & Winokur, G. (1992). Anxiety syndromes as epiphenomena of primary major depression: outcome and familial psychopathology. *American Journal of Psychiatry, 149*(1), 100-107.
- Coulehan, J. L., Schulberg, H. C., Block, M. R., Janosky, J. E., & Arena, V. C. (1990). Medical comorbidity of major depressive disorder in a primary medical practice. *Archives of Internal Medicine, 150*(11), 2363-2367.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Andersson, G., & van Oppen, P. (2008). Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76*(6), 909-922.
- Chabot, R. J., di Michele, F., Prichep, L., & John, E. R. (2001). The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 13*(2), 171-186.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology, 48*(5), 1398-1403.
- Chen, W. H., Mima, T., Siebner, H. R., Oga, T., Hara, H., Satow, T., ...Shibasaki, H. (2003). Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clinical Neurophysiology, 114*(9), 1628-1637.
- D'Arsonval, A. (1896). Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. . *Comptes-Rendus de la Société de Biologie, Paris, 3*, 450-457.

- Davidson, R. J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, 35(5), 607-614.
- de Vreede, I. M., Burger, H., & van Vliet, I. M. (2005). Prediction of response to ECT with routinely collected data in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 86(2-3), 323-327.
- Dombrovski, A. Y., Mulsant, B. H., Haskett, R. F., Prudic, J., Begley, A. E., & Sackeim, H. A. (2005). Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(8), 1043-1049.
- Dougherty, D. D., & Rauch, S. L. (2007). Brain correlates of antidepressant treatment outcome from neuroimaging studies in depression. *The Psychiatric Clinics of North America*, 30(1), 91-103.
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 240-249.
- Drevets, W. C., Gadde, K. M., & Krishnan, K. R. R. (2004). Neuroimaging studies of mood disorders. En D. S. Charney & E. J. Nestler (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness* (2 ed., pp. 461-490). New York: Oxford University Press.
- Dunn, A. J., & Wang, J. (1995). Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation*, 2(6), 319-328.
- Eisenegger, C., Treyer, V., & Knoch, D. (2008). Time-course of “off-line” prefrontal rTMS effects - a PET study. *Neuroimage*, 42(1), 379-384.
- Ellingson, R. J. (1954). The incidence of EEG abnormality among patients with mental disorders of apparently nonorganic origin: a critical review. *The American Journal of Psychiatry*, 111(4), 263-275.
- Enomoto, H., Ugawa, Y., Hanajima, R., Yuasa, K., Mochizuki, H., Terao, Y., ...Kanazawa, I. (2001). Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2154-2158.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Neelin, P., MacDonald, D., Kamber, M., & Marrett, T. S. (1994). Three-dimensional correlative imaging. Applications in human brain mapping. En R. Thatcher, M. Hallet, T. Zeffiro, E. R. John & M. Huerta (Eds.), *Functional Neuroimaging: Technical Foundations* (pp. 145-161). New York: Academic Press.
- Ezion, T., Levy, A., Levin, Y., & Neumann, M. (1990). Should electroconvulsive therapy be used as an ambulatory preventive treatment? *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 27(3), 168-174.
- Fawcett, J., & Kravits, H. (1983). Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 44(8 Pt 2), 8-11.
- Fernández-Ballesteros, R., & Macià, A. (1999). Garantías científicas y éticas de la evaluación psicológica. En R. Fernández-Ballesteros (Ed.), *Introducción a la evaluación psicológica I*. Madrid: Pirámide.
- Fernández-Bouzas, A. (1999). *El mapeo del electroencefalograma cuantificado en el estudio de diversas entidades patológicas intracraneales. Su relación con la tomografía computada*. Sin publicar, Universidad Nacional Autónoma de México, Juriquilla, Querétaro.
- Fernandez-Bouzas, A., Harmony, T., Bosch, J., Aubert, E., Fernandez, T., Valdes, P., ...Casian, G. (1999). Sources of abnormal EEG activity in the presence of brain lesions. *Clinical EEG Electroencephalography*, 30(2), 46-52.

- Fernandez-Bouzas, A., Harmony, T., Fernandez, T., Aubert, E., Ricardo-Garcell, J., Valdes, P., ...Sanchez-Conde, R. (2002). Sources of abnormal EEG activity in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clinical EEG Electroencephalography*, 33(2), 70-76.
- Fernandez-Bouzas, A., Harmony, T., Fernandez, T., Ricardo-Garcell, J., Casian, G., & Sanchez-Conde, R. (2001). Cerebral blood flow and sources of abnormal EEG activity (VARETA) in neurocysticercosis. *Clinical Neurophysiology*, 112(12), 2281-2287.
- Fernandez-Bouzas, A., Harmony, T., Fernandez, T., Ricardo-Garcell, J., & Santiago, E. (2004). Variable resolution electromagnetic tomography (VARETA) in evaluation of compression of cerebral arteries due to deep midline brain lesions. *Archives of Medical Research*, 35(3), 225-230.
- Fernandez-Bouzas, A., Harmony, T., Fernandez, T., Silva-Pereyra, J., Valdes, P., Bosch, J., ...Santiago, E. (2000). Sources of abnormal EEG activity in brain infarctions. *Clinical EEG Electroencephalography*, 31(4), 165-169.
- Fernández-Harmony, T., & González-Garrido, A. (2001). EEG y Cognición. En V. Alcaraz & E. Gumá (Eds.), *Texto de Neurociencias Cognitivas* (pp. 351-359). México: Manual Moderno.
- Fernandez, T., Harmony, T., Silva-Pereyra, J., Fernandez-Bouzas, A., Gersenowies, J., Galan, L., ...Valdes, S. I. (2000). Specific EEG frequencies at specific brain areas and performance. *Neuroreport*, 11(12), 2663-2668.
- Fierro, B., Brighina, F., Vitello, G., Piazza, A., Scalia, S., Giglia, G., ...Pascual-Leone, A. (2005). Modulatory effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *The Journal of Physiology*, 565(2), 659-665.
- Figiel, G. S., Epstein, C., McDonald, W. M., Amazon-Leece, J., Figiel, L., Saldivia, A., & Glover, S. (1998). The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(1), 20-25.
- Fitzgerald, P. B., Benitez, J., de Castella, A., Daskalakis, Z. J., Brown, T. L., & Kulkarni, J. (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *The American Journal of Psychiatry*, 163(1), 88-94.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A., Daskalakis, Z. J., De Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 60(10), 1002-1008.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K., Gunewardene, R., Slack, C., Ibrahim, S., Bailey, M., & Daskalakis, Z. J. (2010). A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychological Medicine*, Oct 1 Epub ahead of print.
- Fitzgerald, P. B., Huntsman, S., Gunewardene, R., Kulkarni, J., & Daskalakis, Z. J. (2006). A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(6), 655-666.
- Fitzgerald, P. B., Oxley, T. J., Laird, A. R., Kulkarni, J., Egan, G. F., & Daskalakis, Z. J. (2006). An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Research*, 148(1), 33-45.
- Fitzgerald, P. B., Sritharan, A., Daskalakis, Z. J., de Castella, A. R., Kulkarni, J., & Egan, G. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of the effects

- of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(5), 488-492.
- Flor-Henry, P. (1972). Ictal and interictal psychiatric manifestations in epilepsy: specific or non-specific? A critical review of some of the evidence. *Epilepsia*, 13(6), 773-783.
- Flor-Henry, P. (1985). Psychiatric aspects of cerebral lateralization. *Psychiatric Annals*, 15, 429-434.
- Flor-Henry, P., Lind, J. C., & Koles, Z. J. (2004). A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression. *Psychiatry Research*, 130(2), 191-207.
- Frank, E., Karp, J. F., & Rush, A. J. (1993). Efficacy of treatments for major depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 29(4), 457-475.
- Frank, E., Kupfer, D. J., Perel, J. M., Cornes, C., Jarrett, D. B., Mallinger, A. G., ...Grochocinski, V. J. (1990). Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 47(12), 1093-1099.
- Fregni, F., Marcolin, M. A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D. O., ...Pascual-Leone, A. (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(6), 641-654.
- Fuggetta, G., Pavone, E. F., Fiaschi, A., & Manganotti, P. (2008). Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: a combined EEG and TMS study. *Human Brain Mapping*, 29(1), 1-13.
- Funk, A. P., & George, M. S. (2008). Prefrontal EEG asymmetry as a potential biomarker of antidepressant treatment response with transcranial magnetic stimulation (TMS): a case series. *Clinical EEG and Neuroscience*, 39(3), 125-130.
- Galynker, I., Cai, J., Ongseng, F., Finestone, H., Dutta, E., & Sersen, D. (1998). Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *Journal of Nuclear Medicine*, 39(4), 608-612.
- García-Anaya, M., González-Olvera, J., Ricardo-García, J., Armas-Cartañeda, G., Miranda, E., Reyes, E., & Otero-Ojeda, G. (2011). Clinical and electrophysiological effect of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Salud Mental*, 34(4).
- Garlow, S. J., & Nemeroff, C. B. (2004). The neurochemistry of depressive disorders: clinical studies. Neuroimaging studies of mood disorders. En D. S. Charney & E. J. Nestler (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness* (2a. ed., pp. 440-460). New York: Oxford University Press.
- Gelenberg, A. J., Kocsis, J. H., McCullough, J. J. P., Ninan, P. T., & Thase, M. E. (2006). The state of knowledge of chronic depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(2), 179-184.
- George, M., Wassermann, E., Kimbrell, T., Little, J., Williams, W., Danielson, A., ...Post, R. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry*, 154(12), 1752-1756.
- George, M. S., Lisanby, S. H., & Sackeim, H. A. (1999). Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 56(4), 300-311.

- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., ...Post, R. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853-1856.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., ...Post, R. (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(2), 172-180.
- Gibbs, F. A., & Gibbs, E. L. (1964). *Atlas of Encephalography*. Reading, MA: Addison-Wesley.
- González-Olvera, J. (2006). *Respuesta Antidepresiva a la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva a 5 y 20 Hz en Pacientes Virgenes a Tratamiento Antidpresivo: Correlatos Neurofuncionales con Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT)*. Sin publicar, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.
- Goodwin, F. K., & Bunney, W. E. J. (1971). Depressions following reserpine: a reevaluation. *Seminars in Psychiatry*, 3(4), 435-448.
- Graff-Guerrero, A., Gonzalez-Olvera, J., Mendoza-Espinosa, Y., Vaugier, V., & Garcia-Reyna, J. C. (2004). Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naive patients. *Journal of Affective Disorders*, 80(1), 55-63.
- Grafman, J., Pascual-Leone, A., Alway, D., Nichelli, P., Gomez-Tortosa, E., & Hallett, M. (1994). Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*, 5(9), 1157-1160.
- Greden, J. F. (1993). Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 54 Suppl, 39-45; discussion 46-37.
- Greenberg, P. E., Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Leong, S. A., Lowe, S. W., Berglund, P. A., & Corey-Lisle, P. K. (2003). The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? . *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1465-1475.
- Grin-Yatsenko, V. A., Baas, I., Ponomarev, V. A., & Kropotov, J. D. (2010). Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. *Clinical Neurophysiology*, 121(3), 281-289.
- Griskova, I., Hoppner, J., Ruksenas, O., & Dapsys, K. (2006). Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina (Kaunas)*, 42(10), 798-804.
- Griskova, I., Ruksenas, O., Dapsys, K., Herpertz, S., & Hoppner, J. (2007). The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neuroscience Letters*, 419(2), 162-167.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199.
- Hamidi, M., Slagter, H. A., Tononi, G., & Postle, B. R. (2009). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Affects behavior by Biasing Endogenous Cortical Oscillations. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3, 14.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6(4), 278-296.

- Harmony, T., & Fernández-Bouzas, A. (1995). Mapeo del EEG en el estudio de los pacientes con lesiones expansivas intracraneales. *Archivos Clínicos Neurológicos de Querétaro.*, 4, 20-24.
- Harmony, T., Fernandez, T., Fernandez-Bouzas, A., Silva-Pereyra, J., Bosch, J., Diaz-Comas, L., & Galan, L. (2001). EEG changes during word and figure categorization. *Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1486-1498.
- Harmony, T., Marosi, E., Diaz de Leon, A. E., Becker, J., & Fernandez, T. (1990). Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(6), 482-491.
- Harmony, T., Marosi, E., Fernandez, T., Bernal, J., Silva, J., Rodriguez, M., ...Mendizabal, R. (1994). EEG coherences in patients with brain lesions. *The International Journal of Neuroscience*, 74(1-4), 203-226.
- Harris, A. J. (2003). *Test de Dominancia Lateral: manual/Albert J. Harris*. Madrid: TEA.
- Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Epidemiology of Major Depressive Disorder. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1097-1106.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *Journal of Abnormal Psychology*, 99(1), 22-31.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 535-545.
- Holtzheimer III, P. E., Russo, J., Claypoole, K. H., Roy-Byrne, P., & Avery, D. H. (2004). Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and Anxiety*, 19(1), 24-30.
- Huang, C. C. (2004). An open trial of daily left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation for treating medication-resistant depression. *European Psychiatry, Letters to the Editor*, 19(8), 523-524.
- Huang, S. Y., Lin, M. T., Lin, W. W., Huang, C. C., Shy, M. J., & Lu, R. B. (2007). Association of monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms and clinical subgroups of major depressive disorders in the Han Chinese population. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-8.
- Huerta, P. T., & Volpe, B. T. (2009). Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 6, 7.
- Hughes, J. R., & John, E. R. (1999). Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11(2), 190-208.
- Hunter, A. M., Leuchter, A. F., Morgan, M. L., & Cook, I. A. (2006). Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 163(8), 1426-1432.
- Iacoviello, B. M., Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Whitehouse, W. G., & Hogan, M. E. (2006). The course of depression in individuals at high and low cognitive risk for depression: a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 61-69.
- Iosifescu, D. V., Greenwald, S., Devlin, P., Perlis, R. H., Denninger, J. W., Alpert, J. E., & Fava, M. (2008). Pretreatment frontal EEG and changes in suicidal ideation

- during SSRI treatment in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(4), 271-276.
- Isenberg, K., Downs, D., Pierce, K., Svarakic, D., Garcia, K., Jarvis, M., ...Kormos, T.C. (2005). Low frequency rTMS stimulation on the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment resistant depressed patients. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17(3), 153-159.
- Januel, D., Dumortier, G., Verdon, C. M., Stamatiadis, L., Saba, G., Cabaret, W., ...Fermanian, J. (2006). A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(1), 126-130.
- Jenkins, J., Shajahan, P. M., Lappin, J. M., & Ebmeier, K. P. (2002). Right and left prefrontal magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BMC Psychiatry*, 2(Epub Jan 9), 1.
- Jennum, P., Friberg, L., Fuglsang-Frederiksen, A., & Dam, M. (1994). Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 44(2), 269-273.
- Jiménez-Guenchi, A., González-Olvera, J., & Graff-Guerrero, A. (2002). Las Aplicaciones de la Estimulación Magnética Transcraeal en Psiquiatría. *Salud Mental*, 25(4), 32-40.
- John, E. R., Ahn, H., Prichep, L., Trepetin, M., Brown, D., & Kaye, H. (1980). Developmental equations for the electroencephalogram. *Science*, 210(4475), 1255-1258.
- John, E. R., Karmel, B. Z., Corning, W. C., Easton, P., Brown, D., Ahn, H., ...Schwartz, E. (1977). Neurometrics. *Science*, 196(4297), 1393-1410.
- John, E. R., & Prichep, L. S. (1995). Los Principios del Análisis Neurométrico del EEG y Potenciales Evocados. En R. G. A. Ferrero, A. R. Ferrero & L. A. Riquelme (Eds.), *Análisis Computado del EEG* (pp. 110-135). Buenos Aires: FADEC.
- John, E. R., Prichep, L. S., Winterer, G., Herrmann, W. M., diMichele, F., Halper, J., ...Cancro, R. (2007). Electrophysiological subtypes of psychotic states. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(1), 17-35.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ...Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA-Journal of the American Medical Association*, 289(23), 3095-3105.
- Kito, S., Fujita, K., & Koga, F. (2008). Regional Cerebral Blood Flow Changes after Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychobiology*, 58, 29-36.
- Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., ...Feinsod, M. (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 56(4), 315-320.
- Knesevich, J. W., Biggs, J. T., Clayton, P. J., & Ziegler, V. E. (1977). Validity of the Hamilton Rating Scale for depression. *The British Journal of Psychiatry*, 131, 49-52.
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2000). Pre-treatment EEG and its relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry*, 33(6), 201-205.

- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2002). EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *Journal of Affective Disorders*, 69(1-3), 241-249.
- Knott, V. J., Bakish, D., Lusk, S., Barkely, J., & Perugini, M. (1996). Quantitative EEG correlates of panic disorder. *Psychiatry Research*, 68(1), 31-39.
- Knott, V. J., & Lapiere, Y. D. (1987). Computerized EEG correlates of depression and antidepressant treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 11(2-3), 213-221.
- Knyazev, G., Slobodskaya, H., & Wilson, G. (2002). Psychophysiological correlates of behavioural inhibition and activation. *Personality and Individual Differences*, 3(4), 647-660.
- Kocsis, J. H., Friedman, R. A., Markowitz, J. C., Leon, A. C., Miller, N. L., Gniwesch, L., & Parides, M. (1996). Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Archives of General Psychiatry*, 53(9), 769-774; discussion 775-766.
- Kolin, A., Brill, N. Q., & Broberg, P. J. (1959). Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 102, 251-253.
- Korb, A. S., Cook, I. A., Hunter, A. M., & Leuchter, A. F. (2008). Brain electrical source differences between depressed subjects and healthy controls. *Brain Topography*, 2(2), 138-146.
- Kramer, B. A. (1987). Maintenance ECT: A Survey of Practice (1986). *Convulsive Therapy*, 3(4), 260-268.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., ... Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 471, 501-519.
- Kupfer, D. J. (1993). Management of recurrent depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 54 Suppl, 29-33; discussion 34-25.
- Kupfer, D. J., Frank, E., Perel, J. M., Cornes, C., Mallinger, A. G., Thase, M. E., ... Grochocinski, V. J. (1992). Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 49(10), 769-773.
- Kwon, J. S., Youn, T., & Jung, H. Y. (1996). Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *Journal of Affective Disorders*, 40(3), 169-173.
- Lapin, I. P., & Oxenkrug, G. F. (1969). Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*, 1(7586), 132-136.
- Lazarus, R. S., & Averill, J. R. (1972). Emotion and cognition: With special reference to anxiety. En C. D. Spielberger (Ed.), *Anxiety and behaviour* (2 ed., pp. 242-283). New York, : Academic Press.
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Lufkin, R. B., Dunkin, J., Newton, T. F., Cummings, J. L., ... Walter, D. O. (1994). Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage*, 1(3), 208-219.
- Liebowitz, M. R. (1993). Depression with anxiety and atypical depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 54(10-4), discussion 15.
- Liotti, M., & Mayberg, H. S. (2001). The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(1), 121-136.

- Lisanby, S. H., Husain, M. M., Rosenquist, P. B., Maixner, D., Gutierrez, R., Krystal, A., ...George, M. S. (2009). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, *34*(2), 522-534.
- Loo, C. K., Mitchell, P. B., Croker, V. M., Malhi, G. S., Wen, W., Gandevia, S. C., & Sachdev, P. S. (2003). Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychological Medicine*, *33*, 33-40.
- Loo, C. K., Sachdev, P. S., Haindl, W., Wen, W., Mitchell, P. B., Croker, V. M., & Malhi, G. S. (2003). High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine*, *33*(6), 997-1006.
- Lubar, J. F., Congedo, M., & Askew, J. H. (2003). Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. *International Journal of Psychophysiology*, *49*(3), 175-185.
- Maes, M. (1993). A review on the acute phase response in major depression. *Reviews in the Neurosciences*, *4*(4), 407-416.
- Malison, R. T., Price, L. H., Berman, R., van Dyck, C. H., Pelton, G. H., Carpenter, L., ...Charney, D. S. (1998). Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry*, *44*(11), 1090-1098.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of Panic Disorder (PD) with comorbid major depression. *Journal of Affective Disorders*, *102*(1-3), 277-280.
- Matousek, M., & Petersen, I. (1973). Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. . En P. Kellaway & I. Petersen (Eds.), *Automatic assessment of the EEG*. New York: Raven Press.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., ...Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(5), 675-682.
- Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Evans, A., Fox, P., & Lancaster, J. (1995a). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*, *2*(2), 89-101.
- Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Evans, A. C., Fox, P. T., & Lancaster, J. L. (1995b). Digital brain atlases. *Trends in Neurosciences*, *18*(5), 210-211.
- McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr., Pope, H. G., Jr., & Hudson, J. I. (1988). Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *8*(4), 275-279.
- Melartin, T. K., Ryttsälä, H. J., Leskelä, U. S., Lestelä-Mielonen, P. S., Sokero, T. P., & Isometsä, E. T. (2002). Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(2), 126-134.
- Menkes, D. L., Bodnar, P., Ballesteros, R. A., & Swenson, M. R. (1999). Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF-rTMS) in

- an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67(1), 113-115.
- Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., ...Houle, S. (2006). Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1209-1216.
- Mientus, S., Gallinat, J., Wuebben, Y., Pascual-Marqui, R. D., Mulert, C., Frick, K., ...Winterer, G. (2002). Cortical hypoactivation during resting EEG in schizophrenics but not in depressives and schizotypal subjects as revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Research*, 116(1-2), 95-111.
- Mitchell, P. B., Schweitzer, I., Burrows, G., Johnson, G., & Polonowita, A. (2000). Efficacy of venlafaxine and predictors of response in a prospective open-label study of patients with treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(4), 483-487.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Montgomery, S. A., Dufour, H., Brion, S., Gailledreau, J., Laqueille, X., Ferrey, G., ...Danion, J. M. (1988). The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*(3), 69-76.
- Montgomery, S. A., Green, M., Baldwin, D., & Montgomery, D. (1989). Prophylactic treatment of depression: a public health issue. *Neuropsychobiology*, 22(4), 214-219.
- Montgomery, S. A., & Montgomery, D. B. (1992). Prophylactic treatment in recurrent unipolar depression. En S. Montgomery & F. Rouillon (Eds.), *Perspectives in psychiatry* (Vol. 3, pp. 5379). Chichester: John Wiley & Sons.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., & Hallett, M. (2000). Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*, 111(6), 1002-1007.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9064), 1498-1504.
- Nadeau, S. E., McCoy, K. J., Crucian, G. P., Greer, R. A., Rossi, F., Bowers, D., ...Triggs, W. J. (2002). Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15(3), 159-175.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2007). *Depression*. Unpublished manuscript, London.
- Nemeroff, C. B., Ranga, K., & Krishnan, R. (1992). Neuroendocrine alterations in psychiatric disorders. En C. B. Nemeroff (Ed.), *Neuroendocrinology*. Boca Raton, FL.: CRC Press.
- O'Toole, S. M., Sekula, L. K., & Rubin, R. T. (1997). Pituitary-adrenal cortical axis measures as predictors of sustained remission in major depression. *Biological Psychiatry*, 42(2), 85-89.
- Okabe, S., Hanajima, R., Ohnishi, T., Nishikawa, M., Imabayashi, E., Takano, H., ...Ugawa, Y. (2003). Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114(3), 450-457.

- Okamura, H., Jing, H., & Takigawa, M. (2001). EEG modification induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18(4), 318-325.
- Osorio-Rodríguez, C. O. (2010). *Relación entre variables neurométricas y escalas clínicas en un grupo de pacientes con trastorno de angustia con y sin agorafobia*. Sin publicar, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.
- Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry*, 40(2), 288-295.
- Padberg, F., Haag, C., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Stubner, S., ...Moller, H. (1998). *Rapid and slow transcranial magnetic stimulation are equally effective in medication-resistant depression: a placebo-controlled study*. Resumen presentado en CINP Abstracts 21st. Congress.
- Papakostas, G. I. (2009). Diagnostic assessment of major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4), e09.
- Paquette, V., Beauregard, M., & Beaulieu-Prévost, D. (2009). Effect of a psychoneurotherapy on brain electromagnetic tomography in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 174(4), 231-239.
- Pascual-Leone, A., Catala, M. D., & Pascual-Leone, P. A. (1996). Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*, 46(2), 499-502.
- Pascual-Leone, A., Davey, N., Rothwell, J., Wassermann, E. M., & Puri, B. K. (2002). *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. London.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., & Catala, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348(9022), 233-237.
- Pascual-Leone, A., & Tormos-Munoz, J. M. (2008). [Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks]. *Revista de Neurologia*, 46 Suppl 1, S3-10.
- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., & Catala, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15(4), 333-343.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (Pt 4), 847-858.
- Pascual-Marqui, R. D. (1995). LORETA in 3d solution space. *Newsletter*, 6, 22-24.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49-65.
- Pell, G. S., Roth, Y., & Zangen, A. (2010). Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms *Progress in Neurobiology*, 93(1), 59-98.
- Philips, E. L., & Wiener, D. (1986). *Short term psychotherapy and structured behavior change*. New York, USA.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., ...Davidson, R. J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from

- brain electrical tomography analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 158(3), 405-415.
- Pizzagalli, D. A., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Hendrick, A. M., Horras, K. A., Larson, C. L., ...Davidson, R. J. (2002). Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. *Biological Psychiatry*, 52(2), 73-85.
- Polson, M. J. R., Barker, A. T., & Freestone, I. L. (1982). Stimulation of nerve trunks with time varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 20, 243-244.
- Pollock, V. E., & Schneider, L. S. (1990). Quantitative, waking EEG research on depression. *Biological Psychiatry*, 27(7), 757-780.
- Prichep, L. S., John, E. R., & Tom, M. L. (2001). Localization of deep white matter lymphoma using VARETA: a case study. *Clinical EEG Electroencephalography*, 32(2), 62-66.
- Prien, R. F. (1990). Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10(3 Suppl), 86S-90S.
- Prudic, J., Haskett, R. F., Mulsant, B., Malone, K. M., Pettinati, H. M., Stephens, S., ...Sackeim, H.A. (1996). Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *American Journal of Psychiatry*, 153(8), 985-992.
- Raadsheer, F. C., Hoogendijk, W. J., Stam, F. C., Tilders, F. J., & Swaab, D. F. (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 60(4), 436-444.
- Raadsheer, F. C., van Heerikhuizen, J. J., Lucassen, P. J., Hoogendijk, W. J., Tilders, F. J., & Swaab, D. F. (1995). Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *The American Journal of Psychiatry*, 152(9), 1372-1376.
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafáfila, A. (1986). Validation of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, 14(4), 324-334.
- Reynolds, C. F., 3rd, Frank, E., Perel, J. M., Mazumdar, S., & Kupfer, D. J. (1995). Maintenance therapies for late-life recurrent major depression: research and review circa 1995. *International Psychogeriatrics* 7 Suppl, 27-39.
- Ricardo-Garcell, J. (2002). Importancia de la sustracción de un factor de escala global de las potencias absolutas del electroencefalograma para la ubicación precisa de actividad electroencefalográfica anormal. *Salud Mental*, 25(1), 25-34.
- Ricardo-Garcell, J. (2004). Aportes del Electroencefalograma Convencional y el Análisis de Frecuencias para el Estudio del Trastorno por Déficit de Atención. Primera Parte. *Salud Mental*, 27(1), 22-27.
- Ricardo-Garcell, J., Gonzalez-Olvera, J. J., Miranda, E., Harmony, T., Reyes, E., Almeida, L., ...Aubert, E.. (2009). EEG sources in a group of patients with major depressive disorders. *International Journal of Psychophysiology*, 71(1), 70-74.
- Ricardo-Garcell, J., & Rueda-Medina, W. (2009). Electroencefalograma y potenciales relacionados con eventos en el trastorno obsesivo compulsivo. *Salud Mental*, 32(2), 173-181.
- Robins, L. N., & Regier, D. A. (1990). *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York: The Free Press.

- Rosenfeld, J. P., Baehr, E., Baehr, R., Gotlib, I. H., & Ranganath, C. (1996). Preliminary evidence that daily changes in frontal alpha asymmetry correlate with changes in affect in therapy sessions. *International Journal of Psychophysiology*, 23(1-2), 137-141.
- Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., Magri, L., & Smeraldi, E. (2005). Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research*, 137(1-2), 1-10 Epub.
- Rubin, R. T., Phillips, J. J., McCracken, J. T., & Sadow, T. F. (1996). Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biological Psychiatry*, 40(2), 89-97.
- Rudiak, D., & Marg, E. (1994). Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 93(5), 358-371.
- Sackeim, H. A., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Husain, M. M., Nahas, Z., ...Goodman, R. R. (2001). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 713-728.
- Salerno, A., & Georgesco, M. (1996). Interhemispheric facilitation and inhibition studies in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 101, 395-403.
- Salin-Pascual, R. J. (2008). *Neurobioquímica y Psicofarmacología de las Enfermedades Psiquiátricas* (1a. ed.): Lulu.com.
- Salvador, L., Romero, C., & González, F. (2000). Guías para la descripción y la selección de instrumentos de evaluación en psiquiatría. En A. Bulbena, G. A. Berrios & P. Fernández de Larrinoa (Eds.), *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Barcelona: Masson.
- Sargent, P. A., Kjaer, K. H., Bench, C. J., Rabiner, E. A., Messa, C., Meyer, J., ...Cowen, P. J. (2000). Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*, 57(2), 174-180.
- Schildkraut, J. J., Gordon, E. K., & Durell, J. (1965). Catecholamine metabolism in affective disorders. I. Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine. *Journal of Psychiatric Research*, 3(4), 213-228.
- Schlaepfer, T. E., George, M. S., & Mayberg, H. (2010). WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(1), 2-18.
- Schotte, C. K., Maes, M., Cluydts, R., De Doncker, D., & Cosyns, P. (1997). Construct validity of the Beck Depression Inventory in a depressive population. *Journal of Affective Disorders*, 46(2), 115-125.
- Small, J. G. (2005). Psychiatric disorders and EEG. En E. Niedermeyer & F. Lopes Da Silva (Eds.), *Electroencephalography* (5a. ed., pp. 639-659). Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins
- Soares, J., & Mann, J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 31(4), 393-432.
- Soler Insa, P. A., & Gascón, J. (1999). *Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales* (2a. ed.). Barcelona: Masson.
- Solis-Ortiz, S., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M. A., & Corsi-Cabrera, M. (1994). EEG oscillations during menstrual cycle. *The International Journal of Neuroscience*, 76(3-4), 279-292.

- Solomon, D. A., & Bauer, M. S. (1993). Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, *16*(3), 515-540.
- Speer, A. M., Benson, B. E., Kimbrell, T. K., Wassermann, E. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. (2009). Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: Relationship to baseline cerebral activity on PET. *Journal of Affective Disorders*, *115*(3), 386-394.
- Speer, A. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., Daube-Witherspoon, M., Shelton, J. R., & Benson, B. E. (2003). Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H₂ 15O positron emission tomography: I. Effects of primary motor cortex rTMS. *Biological Psychiatry*, *54*, 818-825.
- Speer, A. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., Daube-Witherspoon, M., Shelton, J. R., Benson, B. E., ...Wassermann, E. M. (2003). Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H₂15O positron emission tomography: II. Effects of prefrontal cortex rTMS. *Biological Psychiatry*, *54*(8), 826-832.
- Spronk, D., Arns, M., Bootsma, A., van Ruth, R., & Fitzgerald, P. B. (2008). Long-term effects of left frontal rTMS on EEG and ERPs in patients with depression. *Clinical EEG and Neuroscience*, *39*(3), 118-124.
- Stockmeier, C. A., Shapiro, L. A., Dilley, G. E., Kolli, T. N., Friedman, L., & Rajkowska, G. (1998). Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *The Journal of Neuroscience*, *18*(18), 7394-7401.
- Struve, F. A., Saraf, K. R., Arco, R. S., Klein, D. F., & Becka, D. R. (1977). Relationships between paroxysmal electroencephalographic dysrhythmia and suicide ideation and attempts in psychiatric patients. En C. Shagass, S. Gershon & A. J. Friedhoff (Eds.), *Psychopathology and Brain Dysfunction* (pp. 199-221). New York: Raven Press.
- Su, T. P., Huang, C. C., & Wei, I. H. (2005). Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(7), 930-937.
- Suzuki, H., Mori, T., Kimura, M., & Endo, S. (1996). [Quantitative EEG characteristics of the state of depressive phase and the state of remission in major depression]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, *98*(6), 363-377.
- Szanto, K., Kalmar, S., Hendin, H., Rihmer, Z., & Mann, J. J. (2007). A suicide prevention program in a region with a very high suicide rate. *Archives of General Psychiatry*, *64*(8), 914-920.
- Tarn, M., Edwards, J. G., & Sedgwick, E. M. (1993). Fluoxetine, amitriptyline and the electroencephalogram. *Journal of Affective Disorders*, *29*(1), 7-10.
- Taylor, M. A., & Abrams, R. (1981). Prediction of treatment response in mania. *Archives of General Psychiatry*, *38*(7), 800-803.
- Taylor, W. D., MacFall, J. R., Payne, M. E., McQuoid, D. R., Provenzale, J. M., Steffens, D. C., & Krishnan, K. R. (2004). Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(7), 1293-1296.
- Thase, M. E. (1990). Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *51 Suppl*, 51-57; discussion 58-59.

- Thase, M. E., Reynolds III, C. F., Frank, E., Simons, A. D., Garamoni, G. G., & McGeary, J. (1994). Response to cognitive behaviour therapy in chronic depression. *Journal of Psychotherapy Practice and Research*, 3, 204-214.
- Thomas, A. J., O'Brien, J. T., Davis, S., Ballard, C., Barber, R., Kalaria, R. N., & Perry, R. H. (2002). Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Archives of General Psychiatry*, 59(9), 785-792.
- Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., & Rothwell, J. C. (2001). Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2138-2145.
- Trivedi, M., Rush, A., Wisniewski, S., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ...Fava, M. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40.
- Ueno, S., Tashiro, T., & Harada, K. (1988). Localized stimulation of neural tissue in the brain means of paired configuration of time varying magnetic fields. *Journal of Applied Physiology*, 64, 5862-5864.
- Valdés-Sosa, P., García, F., & Casanova, R. (1996). *Variable resolution electromagnetic tomography*. Resumen presentado en Proceedings of the 10th International Conference on Biomagnetism, BIOMAG, Santa Fe, New Mexico.
- Valdés, P., Valdés, M., Carballo, J. A., Álvarez, A., Diaz, G. F., Biscay, R., ... and add the last autor's name. (1992). QEEG in a public health system. *Brain Topography*, 4(4), 259-266.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 527-565.
- Wells, K. B., Burnam, M. A., Rogers, W., Hays, R., & Camp, P. (1992). The course of depression in adult outpatients. Results from the medical outcomes study. *Archives of General Psychiatry*, 49, 788-94.
- WHO, M. H. C. C. (1989). Pharmacotherapy of depressive disorders. A consensus statement. WHO Mental Health Collaborating Centres. *Journal of Affective Disorders*, 17(2), 197-198.
- Wilson, W. P., & Short, M. J. (1965). The Neuroses and EEG. En W. P. Wilson (Ed.), *Applications of Electroencephalography in Psychiatry: A symposium*. Durham, North Carolina, USA: Duke University Press.
- Williams, A. C. (1939). Some psychological correlates of the electroencephalogram. *Archives of Psychology*, 34(240).
- World Medical Association, G. A. (1964). World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *18th WMA General Assembly*, Helsinki, Finland.
- Wu, T., Sommer, M., Tergau, F., & Paulus, W. (2000). Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neuroscience Letters*, 287(1), 37-40.
- Yirmiya, R. (1996). Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research*, 711(1-2), 163-174.
- Yu, Y. W., Yang, C. W., Wu, H. C., Tsai, S. J., Hong, C. J., Chen, M. C., & Chen, T. J. (2005). Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and personality traits in Chinese young females. *Neuropsychobiology*, 52(3), 118-121.

14. Anexos

ANEXO I

ESCALA DE DEPRESION DE HAMILTON

Nombre: _____ Fecha: _____
Evaluador _____ Evaluación _____
Seleccione de cada reactivo la opción que mejor caracterice al enfermo en el momento de la evaluación.

1. ANIMO DEPRIMIDO (Triste, desesperanzado, desamparado, autodevaluado).

- 0. Ausente
- 1. Estos estados de ánimo se mencionaron en el interrogatorio
- 2. Estos estados de ánimo se reportaron verbalmente en forma espontánea.
- 3. Comunica estos estados de ánimo en forma "no verbal", es decir mediante expresiones faciales, actitudes, voz, tendencia al llanto etc.
- 4. Comunica prácticamente sólo estos estados de ánimo, en su comunicación espontánea verbal y no verbal.

2. SENTIMIENTOS DE CULPA:

- 0. Ausente
- 1. Autorreproche, siente que ha defraudado a alguien.
- 2. Ideas de culpa sobre errores pasados. Piensa en ellos repetitivamente y con preocupación.
- 3. Piensa que la enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa.
- 4. Escucha voces acusatorias que lo denuncian y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.

3. SUICIDIO:

- 0. Ausente
- 1. Siente que no vale la pena vivir
- 2. Desea morir o tiene pensamientos en relación a su propia muerte.
- 3. Idea o gestos suicidas.
- 4. Intentos de suicidio.

4. INSOMNIO INICIAL:

- 0. Sin dificultad para conciliar el sueño
- 1. Se queja de dificultad ocasional para conciliar el sueño, (más de media hora).
- 2. Se queja de dificultad para conciliar el sueño todas las noches.

5. INSOMNIO INTERMEDIO

- 0. Sin dificultad
- 1. Se queja de estar inquieto y perturbado durante la noche
- 2. Se despierta durante la noche y/o necesita levantarse de la cama (excepto para ir al baño)

6. INSOMNIO TERMINAL:

- 0. Sin dificultad
- 1. Se despierta durante la madrugada pero puede volver a dormirse
- 2. Incapaz de volverse a dormir si se despierta en la madrugada o se levanta de la cama.

7. TRABAJO Y ACTIVIDADES:

0. Sin dificultad

1. Pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionados con sus actividades, su trabajo o pasatiempos.

2. Pérdida de interés en sus actividades, pasatiempos o trabajo, ya sea reportado directamente por el enfermo o deducido directamente mediante sus negligencias, indecisiones y/o titubeos (siente que tiene que hacer un gran esfuerzo para trabajar y/o desempeñar sus actividades).

3. Disminución del tiempo que dedica a sus actividades o disminución en su productividad. En el hospital se califica con 3 si el enfermo no dedica cuando menos 3 horas diarias a las actividades rutinarias de su servicio de internación, si las hay.

4. Dejó de trabajar debido a su enfermedad actual. En el hospital se califica con 4 al enfermo que no participa en ninguna de las actividades de rutina. si las hay.

8. RETARDO: (lentitud de pensamientos y/o palabra, dificultad para concentrarse, disminución de su actividad motora).

0. Ausente

1. Ligero retardo durante la entrevista

2. Obvio retardo durante la entrevista

3. Entrevista difícil debido al retardo

4. Estupor completo.

9. AGITACION:

0. Ninguna

1. Jugueteo de objetos (papeles, cabellos, etc.) con las manos

2. Comerse las uñas, jalarse el cabello, morderse los labios etc.

10. ANSIEDAD PSIQUICA:

0. Ausente

1. Tensión subjetiva e irritabilidad

2. Preocupación por cosas triviales

3. Actitud aprehensiva aparente pro su expresión

4. Expresa miedo o temor espontáneamente

11. ANSIEDAD SOMATICA: (Equivalentes fisiológicas de la ansiedad). Gastrointestinales: (boca seca, gases, indigestión, diarrea, cólicos, ernetos). Cardiovascular: (palpitaciones, jaquecas). Respiratorio: (hiperventilación, suspiros). Aumento en la frecuencia urinaria, diatoresis.

0. Ausente

1. Leve

2. Moderada.

3. Severa

4. Incapacitante.

12. SINTOMAS SOMATICOS GASTROINTESTINALES:

0. Ninguno

1. Pérdida de apetito, pero come sin la insistencia de sus familiares o del personal. Sensación de pesantez en el abdomen.

2. Dificultad para comer, a pesar de la insistencia de sus familiares o del personal. Toma laxantes y otros medicamentos para síntomas gastrointestinales.

13. SINTOMAS SOMATICOS EN GENERAL:

- 0. Ninguno
- 1. Sensación de pesantéz en miembros, espalda o cabeza. Dolores de espalda, de cabeza o musculares. Pérdida de energía y fatiga.
- 2. Todo síntoma físico específico se califica con 2

14. SINTOMAS GENITALES: (Pérdida de la libido, trastornos menstruales).

- 0. Ausente
- 1. Moderados
- 2. Severos

15. HIPOCONDRIASIS:

- 0. Ausente
- 1. Aborto en su propio cuerpo
- 2. Preocupación por su salud
- 3. Quejas frecuentes, peticiones de ayuda constantes, etc.
- 4. Delirios hipocondriacos

16. PERDIDA DE PESO: (Complétese ya sea A o B):

- A. Cuando se evalúa por historia (antes de tratamiento)
- B. Cuando se evalúa semanalmente.

(A)

- 0. Sin pérdida de peso
- 1. Probable pérdida de peso en relación a la enfermedad actual
- 2. Pérdida de peso definitiva según el paciente.

(B)

- 0. Pérdida menor de 0.5 Kg . de peso en la semana
- 1. Más de 0.5 Kg.
- 2. Más de 1 Kg.

17. INTROSPECCION:

- 0. Reconoce que ha estado deprimido y enfermo
- 1. Reconoce su enfermedad pero la atribuye a otras causas como mala alimentación, al clima, exceso de trabajo, algún virus, etc.
- 2. Niega estar enfermo

18. VARIACIONES DIURNAS: (Complétese a.m o p.m., dependiendo si los síntomas son más severos en la mañana o en la tarde).

- A.M.
- 0. Ausente
 - 1. Moderada
 - 2. Severa

- P.M.
- 0. Ausente
 - 1. Moderada
 - 2. Severa

19. DESPERSONALIZACION Y DESREALIZACION: (sentimientos de irrealidad o ideas nihilistas).

- 0. Ausentes.
- 1. Leves
- 2. Moderados
- 3. Severos
- 4. Incapacitantes.

20. SINTOMAS PARANOIDES:

- 0. Ninguno
- 1. Sospechoso
- 2. Suspica
- 3. Ideas de referencia
- 4. Delirios de referencia y/o persecución.

21. SINTOMAS OBSESIVOS-COMPULSIVOS:

- 0. Ausente
- 1. Moderados
- 2. Severos

TOTAL: (_____)

ANEXO II

ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ASBERG

Nombre: _____ Fecha: _____

Las puntuaciones de la escala deberán basarse en una entrevista clínica que abarca desde preguntas frase a preguntas detalladas acerca de síntomas que permiten precisar la gravedad. El evaluador decide si la escala va por códigos definidos (0, 2, 4, 6) o intermedios (1, 3, 5).

1.- Tristeza aparente (____)
El paciente expresa abatimiento, tristeza y desesperación a través de la voz, el gesto y la expresión mímica
0 No tristeza
1
2 Parece desanimado, pero se anima fácilmente
3
4 Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo
5
6 Parece desgraciado todo el tiempo. Extremadamente abatido
2.- Tristeza informada (____)
Aporta datos verbales sobre su estado de ánimo deprimido, independientemente de que lo exprese por su apariencia o no. Incluye ánimo bajo, abatimiento, desesperanza, sentimiento de desamparo.
Evalúe de acuerdo con la intensidad, duración e influenciabilidad por las circunstancias del estado de ánimo
0 Tristeza ocasional en armonía con las circunstancias ambientales
1
2 Tristeza que cede (se anima) sin dificultad
3
4 Sentimientos de tristeza o abatimiento profundo
5
6 Continua e invariable tristeza, abatimiento, sentimiento de desgracia
3.- Tensión Interior (____)
Expresa sentimientos de malestar indefinido, nerviosismo, confusión interna, tensión mental que se vuelve pánico, temor o angustia. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia o duración de la tranquilidad perdida.
0 Placidez aparente. Solo manifiesta tensión interna
1
2 Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar indefinido
3
4 Continuos sentimientos de tensión interna o sentimientos de pánico que aparecen intermitentemente y que puede dominar, pero con dificultad
5
6 Angustia o temor no mitigado. Pánico abrumador.
4.- Sueño Reducido (____)
Expresa una reducción en la duración o en la profundidad de su sueño en comparación a como duerme cuando se encuentra bien.
0 Duerme como habitualmente, lo usual o más de lo usual
1
2 Leve dificultad para dormir o sueño ligeramente reducido, sueño ligero
3
4 Sueño reducido o interrumpido al menos durante 2 horas
5
6 Menos de 2 o 3 horas de sueño.
5.- Apetito Reducido (____)
Expresa una reducción del apetito en comparación con cuando se encuentra bien. Evalúe por la pérdida del deseo de alimento o la necesidad de forzarse uno mismo a comer.
0 Apetito normal o aumentado
1
2 Apetito ligeramente reducido
3
4 Sin apetito. Los alimentos saben mal
5
6 Necesidad de persuasión para comer.

()

6.- Dificultad para Concentrarse

Expresa dificultades para mantener su propio pensamiento o para concentrarse. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia y grado de la incapacidad producida.

- 0 Ninguna dificultad para concentrarse.
- 1
- 2 Dificultades ocasionales para mantener los propios pensamientos
- 3
- 4 Dificultades en la concentración y mantenimiento del pensamiento que reduce la capacidad para mantener una conversación o leer
- 5
- 6 Incapacidad para leer o conversar sin gran dificultad.

NOTA: CONSIDERE TAMBIÉN LA CONDUCTA DURANTE LA ENTREVISTA

()

7.- Laxitud

Expresa o presenta una dificultad para iniciar y ejecutar las actividades diarias

- 0 Apenas dificultad para iniciar tareas. Sin inactividad
- 1
- 2 Dificultad para iniciar actividades
- 3
- 4 Dificultades para comenzar sus actividades rutinarias, que exigen un esfuerzo para ser llevadas a cabo
- 5
- 6 Completa laxitud. Incapacidad para hacer nada sin ayuda.

()

8.- Incapacidad para Sentir

Expresa un reducido interés por lo que le rodea o las actividades que normalmente lo producían placer. La capacidad para reaccionar adecuadamente a circunstancias o personas

- 0 Interés normal por las cosas y la gente
- 1
- 2 Reducción de la capacidad para disfrutar de los intereses habituales
- 3
- 4 Pérdida de interés en lo que le rodea, incluso con los amigos y conocidos.
- 5
- 6 Manifiesta la experiencia subjetiva de estar emocionalmente paralizado, anesthesiado, con incapacidad para sentir placer o desagrado y con una falta absoluta y/o dolorosa pérdida de sentimientos hacia los parientes y amigos

()

9.- Pensamiento Pesimista

Expresa pensamiento de culpa, autorreproche, remordimiento, ideas de ruina, ideas de pecado.

- 0 Sin pensamientos pesimistas
- 1
- 2 Ideas fluctuantes de fallos, autorreproches o autodepreciaciones
- 3
- 4 Persistentes autoacusaciones eo ideas definidas, pero todavía razonables de culpabilidad o pecado. Aumento de pesimismo acerca del futuro.
- 5
- 6 Ideas irrefutables de ruina, remordimiento o pecado irremediable. Autoacusaciones absurdas e irreductibles.

()

10.- Ideación Suicida

Expresa la idea que la vida no merece vivirse, de que una muerte natural sería bienvenida o manifiesta ideas suicidas o planes para el suicidio. Los intentos para cometer suicidio no deben influenciar la codificación

- 0 Se alegra de vivir. Toma la vida como viene
- 1
- 2 Cansado de vivir. Ideas suicidas fugaces
- 3
- 4 Manifiesta deseos de muerte. Ideas suicidas frecuentes. El suicidio es considerado como una solución, pero no se han elaborado planes o hecho intención
- 5
- 6 Planes explícitos de suicidio cuando exista una oportunidad. Activa preparación para el suicidio

PUNTUACIÓN TOTAL

()

ANEXO III

Escala de Depresión de Beck

Nombre: _____ Fecha: _____

Después de leer cuidadosamente los cuatro enunciados correspondientes a cada grupo, marque el número (0, 1, 2 o 3) que mejor describa la manera como usted se ha sentido durante la última semana, incluyendo el día de hoy. Si considera que dentro de un mismo grupo de enunciados, varios pueden aplicarse de la misma manera, circule cada uno de ellos. Asegúrese de leer todos los enunciados de cada grupo antes de elegir su respuesta.

- 1.- **0** No me siento triste.
 1 Me siento triste.
 2 Me siento triste todo el tiempo.
 3 Me siento tan triste o infeliz que no puedo soportarlo.

- 2.- **0** No me encuentro particularmente desanimado con respecto a mi futuro.
 1 Me siento más desanimado que antes con respecto a mi futuro.
 2 No espero que las cosas me resulten bien.
 3 Siento que mi futuro no tiene esperanza y que seguirá empeorando.

- 3.- **0** No me siento como un fracasado.
 1 Siento que he fracasado más de lo que debería.
 2 Cuando veo mi vida hacia atrás, lo único que puedo ver son muchos fracasos.
 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

- 4.- **0** Obtengo tanto placer como siempre de las cosas que me gustan.
 1 No disfruto tanto de las cosas como antes.
 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

- 5.- **0** No me siento particularmente culpable.
 1 Me siento culpable con respecto a muchas cosas que he hecho o debía hacer.
 2 Me siento bastante culpable casi todo el tiempo.
 3 Me siento culpable todo el tiempo.

- 6.- **0** No siento que esté siendo castigado.
 1 Siento que tal vez seré castigado.
 2 Espero ser castigado.
 3 Siento que estoy siendo castigado.

- 7.- **0** Me siento igual que siempre acerca de mi mismo.
 1 He perdido confianza en mi mismo.
 2 Estoy desilusionado de mi.
 3 No me agrado.

- 8.- **0** No me critico ni me culpo más de lo usual.
 1 Soy más crítico de mi mismo de lo que solía ser.
 2 Me critico por todas mis fallas y errores.
 3 Me culpo por todo lo malo que sucede.

- 9.- **0** No tengo ningún pensamiento acerca de matarme.
 1 Tengo pensamientos acerca de matarme, pero no los llevaría a cabo.
 2 Me gustaría matarme.
 3 Me mataría si tuviera la oportunidad.

- 10.- **0** No lloro más de lo usual.
 1 Ahora lloro más que antes.
 2 Ahora lloro por cualquier cosa.
 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

- 11.- 0 No me siento más tenso que lo usual.
 1 Me siento más inquieto o tenso que lo usual.
 2 Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta trabajo quedarme quieto.
 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar moviéndome o haciendo algo constantemente.
- 12.- 0 No he perdido interés en otras personas o actividades.
 1 Ahora me encuentro menos interesado que antes en otras personas o actividades.
 2 He perdido la mayor parte de mi interés en otras personas o actividades.
 3 Me resulta difícil interesarme en cualquier cosa.
- 13.- 0 Puedo tomar decisiones casi tan bien como siempre.
 1 Me resulta más difícil tomar decisiones ahora que antes.
 2 Ahora tengo mucho mayor dificultad para tomar decisiones que antes.
 3 Me cuesta trabajo tomar cualquier decisión.
- 14.- 0 No me siento devaluado.
 1 No me siento tan valioso o útil como antes.
 2 Me siento menos valioso comparado con otros.
 3 Me siento francamente devaluado.
- 15.- 0 Tengo tanta energía como siempre.
 1 Tengo menos energía de la que solía tener.
 2 No tengo suficiente energía para hacer gran cosa.
 3 No tengo suficiente energía para hacer nada.
- 16.- 0 No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.
 1a Duermo más de lo usual.
 1b Duermo menos de lo usual.
 2a Duermo mucho más de lo usual.
 2b Duermo mucho menos de lo usual.
 3a Duermo la mayor parte del día.
 3b Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no me puedo volver a dormir.
- 17.- 0 No estoy más irritable de lo usual.
 1 Estoy más irritable de lo usual.
 2 Estoy mucho más irritable de lo usual.
 3 Estoy irritable todo el tiempo.
- 18.- 0 No he sentido ningún cambio en mi apetito.
 1a Mi apetito es menor que lo usual.
 1b Mi apetito es mayor que lo usual.
 2a Mi apetito es mucho menor que antes.
 2b Mi apetito es mucho mayor que antes.
 3a No tengo nada de apetito.
 3b Tengo ganas de comer todo el tiempo.
- 19.- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
 1 No puedo concentrarme tan bien como siempre.
 2 Me resulta difícil concentrarme en algo durante mucho tiempo.
 3 No puedo concentrarme en nada.
- 20.- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo usual.
 1 Me canso o fatigo más fácilmente que antes.
 2 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer cosas que solía hacer.
 3 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayor parte de las cosas que solía hacer.
- 21.- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés en el sexo.
 1 Me encuentro menos interesado en el sexo que antes.
 2 Me encuentro mucho menos interesado en el sexo ahora.
 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Total: (_____)

ANEXO IV

Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A)

Nombre del Paciente: _____

Fecha: _____

Instrucciones:

Esta lista es para ayudar al médico en la evaluación de cada paciente en cuanto al grado de ansiedad y estado patológico. Por favor, haga su evaluación de acuerdo con los siguientes valores:

0= Ausente 1= Leve 2= Moderado 3= Grave 4= Grave, totalmente incapacitado

Patología		Valores
Estado Ansioso	Preocupaciones, temor de que suceda lo peor, temor anticipado, irritabilidad	
Tensión	Sensación de tensión, fatiga, sobresalto al responder, llanto fácil, temblor, sensación de inquietud, imposibilidad para relajarse.	
Temores	De la oscuridad, de extraños, de ser dejado solo, de animales, del tráfico, de las multitudes.	
Insomnio	Dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y sensación de fatiga al despertar, sueños, pesadillas, terrores nocturnos.	
Intelectual (Comprensión)	Dificultad de concentración, memoria pobre.	
Estado Depresivo	Pérdida de interés, falta de placer en los pasatiempos, depresión, despertar temprano, transposición de sueño y vigilia.	
Sistema Somático Muscular	Dolores y mialgias, espasmos musculares o calambres, rigidez, tics mioclónicos, rechinar de dientes, voz vacilante, tono muscular aumentado	
Sistema Somático (Sensorial)	Tinnitus, visión borrosa, oleadas de frío y calor, sensación de debilidad, sensación de prurito.	
Síntomas Cardiovasculares	Taquicardia, palpitaciones, dolor pericardial, pulsaciones vasculares pronunciadas, sensación de desmayo, arritmia.	
Síntomas Respiratorios	Opresión o constricción torácica, sensación de ahogo, suspiros, disnea.	
Síntomas Gastrointestinales	Dificultad al deglutir, flatulencia, dolor abdominal, sensación de ardor, pesadez abdominal, náuseas, vómitos, borborigmos, heces blandas, pérdida de peso, estreñimiento.	
Síntomas Genitourinarios	Polaquiuria, micción urgente, amenorrea, menorragia, frigidez, eyaculación precoz, pérdida de libido, impotencia.	
Síntomas del Sistema Nervioso Vegetativo	Sequedad bucal, rubor, palidez, tendencia a la sudoración, vértigo, cefaleas por tensión, erección pilosa.	
Comportamiento durante la entrevista	Inquietud, impaciencia o intranquilidad, temblor de manos, fruncimiento del ceño, rostro preocupado, suspiros o respiración rápida, palidez facial, deglución de saliva, eructos, tics, midriasis, exoftalmia.	

ANEXO V

PRUEBA DE DOMINANCIA LATERAL DE HARRIS

Nombre: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Fecha: _____

POR FAVOR, REALIZA LAS SIGUIENTES ACCIONES:

ACCIÓN	MANO DERECHA	MANO IZQUIERDA	OBSERVACIONES
a) Escribe tu nombre.			
b) Recorta el papel donde está tu nombre.			
c) Atrapa una pelota.			
d) Patéala.			
e) Cepíllate los dientes.			
f) Toma un martillo y utilízalo.			
g) Enciende un cerillo.			
h) Reparte cartas de una baraja.			
i) Inserta hilo en una aguja.			
j) Mira a través de un tubo.			

ANEXO VI

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Respuesta de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor al tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva: estudio clínico y electroencefalográfico

- **Investigadores:** Nombre: Dra. María García Anaya
Dr. Jorge González Olvera
Dra. Gabriela Armas
Psic. Edgar Miranda Tarrés
Psic. Ernesto Reyes Zamorano
Dra. Josefina Ricardo Garcell

Dirección: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente
Calzada México-Xochimilco 101
Huipulco, Tlalpan
Teléfono: 56-55-28-11

- **Introducción**

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

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

- **Características del estudio**

En este estudio le ofrecemos recibir tratamiento antidepresivo con estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr). Este es un tratamiento que se aplica en diversas partes del mundo y que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA, Food and Drug Administration) como un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de la depresión.

En el Instituto Nacional de Psiquiatría se tiene una experiencia de 10 años estudiando los efectos de este procedimiento y en la actualidad el objetivo de este proyecto es ampliar el conocimiento ya existente acerca de la EMTr en tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM).

Este tratamiento tiene dos fases: 1) Fase inicial: consiste en la aplicación de una sesión diaria de EMTr, hasta completar 15 (excepto fines de semana); 2) Fase de seguimiento:

aquellos sujetos en quienes después de una evaluación clínica se determine que han experimentado mejoría, serán invitados a recibir una sesión semanal durante 8 semanas. Para recibir el tratamiento como parte de este estudio, es necesario que usted tome parte en varios procedimientos: 1) realización de una evaluación médica y psiquiátrica, la cual puede incluir evaluaciones de laboratorio; 2) asistencia a entrevistas regulares para evaluar la condición de sus síntomas; 3) asistir a dos o tres registros electroencefalográficos; y 4) asistir a las sesiones de EMTr de la fase inicial y, en caso de experimentar mejoría clínica, a las de seguimiento.

A continuación le describimos cada uno de estos procedimientos.

- **Evaluaciones clínicas**

En la primera visita se le realizará una entrevista diagnóstica para la confirmación del diagnóstico de TDM. Además, se le aplicarán diferentes cuestionarios para evaluar la severidad de los síntomas de la enfermedad y otros síntomas asociados. Es posible que después de esta entrevista, el médico evaluador solicite la realización de evaluaciones de laboratorio, pruebas de detección de fármacos en orina, así como estudios de imagen cerebral y electroencefalografía. Las entrevistas subsecuentes serán programadas semanalmente y se realizarán antes de la sesión de EMTr.

- **Registro electroencefalográfico**

Se llevarán a cabo dos o tres registros electroencefalográficos, uno al inicio del estudio antes de comenzar las sesiones de EMTr, otro al final del estudio cuando se hayan completado las 15 sesiones de EMTr y el último al terminar las 8 sesiones de seguimiento semanal, en caso de haber ingresado a esta fase del tratamiento. Para lograr la obtención de un registro con óptima calidad, usted deberá presentarse al estudio con ropa de algodón, con la cabeza lavada y sin ningún tipo de gel o crema para peinar el cabello; en el caso de las mujeres se les solicitará que no se maquillen ni apliquen crema en la zona T de la cara. En caso de que usted se encuentre tomando algún medicamento, se le solicitará que no lo tome la noche anterior ni la mañana del estudio pero que traiga consigo el medicamento para que pueda ser tomado inmediatamente después de realizado el registro. Se le colocarán electrodos en puntos específicos de la cabeza. Para la colocación de los electrodos se le aplicará una crema conductora que hará contacto con su cuero cabelludo, y que será removida al final del registro. La crema no provoca efectos indeseables al hacer contacto con el cuero cabelludo. El registro tiene una duración aproximada de 40 minutos.

- **Sesiones de EMTr**

Dado que este estudio se ha diseñado con el objetivo de evaluar las condiciones de la estimulación que pueden resultar más eficaces en el tratamiento del TDM, usted podría recibir estimulación a 5 Hz, a 1 Hz.

El esquema de tratamiento consiste en la administración de una sesión diaria de estimulación hasta completar 15. Si usted decide abandonar el estudio, le ofrecemos antes cambiar de condiciones de estimulación.

Estimularemos su cerebro con pulsos magnéticos que viajarán a través del cráneo y producirán pequeñas corrientes eléctricas en la corteza cerebral. Si las corrientes eléctricas son inducidas en la región del cerebro que controla movimientos musculares, esta producirá contracciones involuntarias que durarán únicamente el tiempo que tarde el estímulo. Frecuentemente no se presentan efectos colaterales detectables.

Los cambios en el estado de ánimo y en los procesos de pensamiento serán medidos mediante cuestionarios o mediante su desempeño en algunas tareas, los cuales pueden incluir el mirar a una pantalla de video y/o responder oprimiendo una tecla, escribiendo o hablando. Para localizar el punto en el cual se estimulará, podríamos hacer algunas marcas en la superficie del cuero cabelludo con una tinta que pueda ser removida por usted cuando se lave la cabeza.

La estimulación magnética se realiza generando un campo magnético con una bobina envuelta en un cuerpo plástico. Los pulsos magnéticos generan pequeños impulsos eléctricos que podrían causar que algunos de sus músculos superficiales se contraigan continuamente, lo cual puede producir molestias mientras dure el estímulo, especialmente al utilizar frecuencias altas. Usualmente esto no es demasiado molesto.

Cada sesión de tratamiento no debe durar más de 20 minutos. El estudio será llevado a cabo por un profesional de la salud con experiencia en esta técnica. Debido a que la estimulación magnética puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas, para que usted pueda ser incluido en este estudio, se solicitará de forma indispensable que cuente con un EEG normal. El área donde recibirá el tratamiento cuenta con el equipo indispensable para cualquier emergencia médica que se pueda suscitar. En caso de que usted presentara una crisis convulsiva durante la sesión de estimulación magnética, se canalizará al servicio de Atención Psiquiátrica Continua, dónde se le brindará la atención necesaria durante la crisis. Posteriormente le explicaremos el riesgo que implica el continuar con la EMTr, por lo que en ese caso usted quedaría eliminado inmediatamente del estudio y se canalizaría para que continúe de forma normal su atención en el INPRF.

- **Costo del tratamiento**

Las sesiones de tratamiento con EMTr, los registros de electroencefalografía y las evaluaciones clínicas que se le realicen durante el estudio no tienen costo alguno para usted. En caso de que el médico especialista considere necesaria la realización de estudios de laboratorio adicionales, le explicará los motivos por los cuales solicita dichos estudios y usted deberá cubrir el costo de acuerdo a la clasificación socioeconómica que se le ha asignado en este instituto.

- **Beneficios**

- 1.- Aunque no sabemos el efecto preciso que tendrá la EMTr en usted, es posible que algunos síntomas que usted presenta mejoren significativamente.
- 2.- Usted y sus familiares podrán discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución del TDM.

- **Mujeres con Posibilidad de Embarazarse**

Las sesiones de EMTr involucran riesgo en caso de embarazo, por lo que si usted es mujer con la capacidad de embarazarse, deberá estar de acuerdo en prevenir el embarazo si es diagnosticada con TDM. Todas las pacientes fértiles, sexualmente activas deberán estar de acuerdo en usar una forma efectiva de control de natalidad. Esto se hace por su seguridad, ya que la exposición a los medicamentos que podrían llegar a utilizarse para el tratamiento del TDM, así como la estimulación magnética podría involucrar riesgos no previstos para usted o el embrión en caso de que se llegue a embarazar.

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

- **Confidencialidad**

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

- **Participación Voluntaria / Suspensión de la Participación**

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Por otro lado, si los médicos consideran que continuar en el estudio no es la mejor alternativa para su tratamiento clínico, será retirado del estudio en ese momento. Se le informará acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio. En caso de que usted no desee participar en este estudio, no se le negará el cuidado médico que requiera.

- **Riesgos y molestias**

La estimulación magnética puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas. Asimismo puede ser dañina para las personas que portan objetos metálicos en la cabeza (como clipajes, placas, tornillos) y en ojos o cerebro (como esquirlas). También para personas con marcapaso o electrodos cardiacos. Si usted se encuentra en alguna de estas situaciones, por favor informe a su médico.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Los efectos adversos que pueden presentarse me han sido explicados. He hablado directamente con el médico tratante y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio. Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Recibí una copia de la hoja de información sobre este estudio.

- **A quien contactar**

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse al teléfono 56 55 28 11 con la Dra. María García Anaya (ext. 592) o el Dr. Jorge González Olvera (ext. 582).

Firma del paciente

Fecha

Nombre del paciente

Firma del testigo

Fecha

Nombre del testigo

Firma del testigo

Fecha

Nombre del testigo

Firma del investigador

Fecha

Nombre del investigador