



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas  
y de la Salud

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

Campo del Conocimiento: Ciencias Médicas

## **El efecto antiálgico y antidepressivo de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva en sujetos deprimidos con un síndrome doloroso asociado**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

Dr. José Antonio Jasso Molina

Tutor: Dr. Jorge Julio González Olvera  
Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

MÉXICO, D.F. febrero de 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **1. ANTECEDENTES**

### 1.1 El dolor

- 1.1.1 Anatomía del dolor
- 1.1.2 El componente afectivo del dolor
- 1.1.3 Métodos para evaluar dolor en ensayos clínicos

### 1.2 El trastorno depresivo mayor

- 1.2.1 Anatomía del trastorno depresivo mayor
- 1.2.2 El trastorno depresivo mayor y su comorbilidad con el dolor

### 1.3 La estimulación magnética transcraneal

- 1.3.1 La estimulación magnética transcraneal y el trastorno depresivo mayor
- 1.3.2 La estimulación magnética transcraneal y el dolor

## **2. JUSTIFICACIÓN**

## **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## **4. OBJETIVOS**

- 4.1 Objetivo general
- 4.2 Objetivos específicos

## **5. HIPÓTESIS**

## **6. PARTICIPANTES**

- 6.1 Población en estudio; selección y tamaño de la muestra
- 6.2 Criterios de inclusión
- 6.3 Criterios de exclusión
- 6.4 Criterios de eliminación

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

- 7.1 Diseño del estudio
- 7.2 Variables y escalas de medición
- 7.3 Procedimiento general
- 7.4 Análisis estadístico

## **8. RESULTADOS**

## **9. DISCUSIÓN**

## **10. LIMITACIONES**

## **11. CONCLUSIONES**

## **12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **13. ANEXOS**

- 13.1 Consentimiento Informado
- 13.2 Escala de Depresión de Hamilton
- 13.3 Inventario de Depresión de Beck
- 13.4 Escala Análogo Visual
- 13.5 Hoja de Registro Diario

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 El dolor

El dolor es un evento reconocible, localizable topológicamente, de duración definible y de contenido emocional aversivo. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo ha definido como: *“Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular presente o potencial, que incluye una serie de conductas visibles o audibles relacionadas con él, y que pueden ser modificadas por el aprendizaje”*.<sup>1</sup>

El dolor se puede clasificar por su mecanismo fisiopatológico, por su duración, por su intensidad, etc. Desde el punto de vista de su fisiopatología el dolor se clasifica en:

- a) Nociceptivo: representa una respuesta normal a un estímulo nociceptivo sobre un tejido, puede ser somático o visceral;
- b) Neuropático: el estímulo doloroso está provocado por una lesión primaria sobre el sistema nervioso; e
- c) Inflamatorio: se da como resultado de la activación y sensibilización de la vía nociceptiva del dolor por una variedad de mediadores liberados en el lugar de la inflamación tisular.

Por su duración, el dolor se clasifica como:

- 1) Dolor agudo o fásico: que tiene la característica de ser breve y disminuir rápidamente en intensidad. Este tipo de dolor es conducido principalmente por el sistema espinotalámico lateral.
- 2) Dolor crónico o tónico: que es persistente y se evoca después de una lesión nerviosa o de un proceso inflamatorio. Este tipo de dolor se conduce por el sistema espinotalámico medial, que atraviesa por los tractos centrales del tallo cerebral y manda impulsos al sistema límbico y a varias regiones subcorticales más.<sup>2</sup>

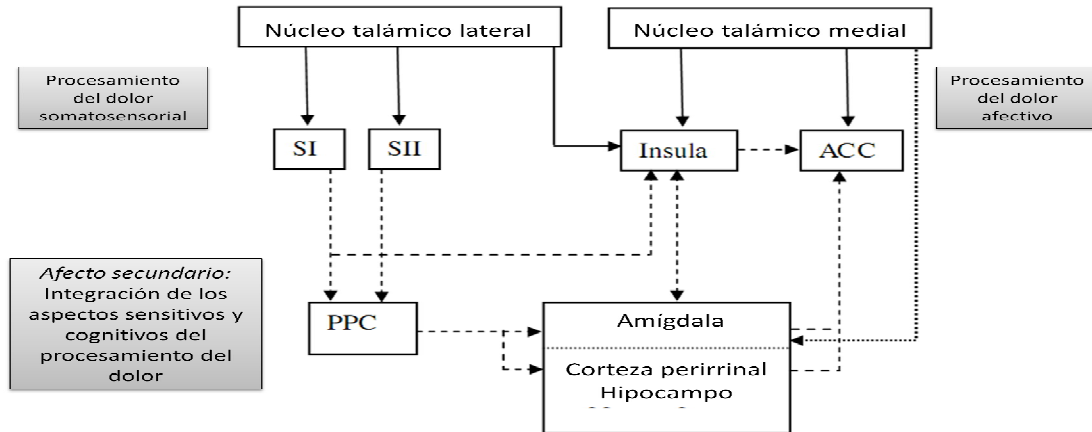
#### 1.1.1 Anatomía del dolor

Dentro de los aspectos fisiológicos del dolor intervienen distintos elementos, entre los que destacan los nociceptores, que son terminaciones nerviosas libres de neuronas sensitivas primarias, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios raquídeos. Existen tres grandes grupos de nociceptores: térmicos, mecánicos y polimodales. Todos ellos tienen en común la existencia de umbrales de excitación elevados, en comparación con los receptores para tacto y

temperatura. Estos receptores transmiten la información a través de fibras nerviosas que son clasificadas dependiendo de su diámetro y grado de mielinización en fibras A delta (de transmisión rápida) y C (de transmisión lenta).<sup>1</sup>

Cuando un tejido sufre una lesión, inicia una cascada de señalización bioquímica que culmina con la percepción del dolor. De esta forma, las células lesionadas liberan aminoácidos como el aspartato o el glutamato, los cuales estimulan receptores localizados en los nervios periféricos, transmitiendo el estímulo hacia los ganglios de la raíz dorsal de la médula. A partir de este momento, el estímulo puede enviarse hacia el sistema nervioso central a través de dos vías: la espinotalámica o la espinoreticular. La vía espinotalámica cruza al lado contrario de la médula por la comisura del asta anterior y asciende por los cordones anteriores y laterales hacia el tálamo. La vía espinoreticular, asciende en posición antero-interna al fascículo espinotalámico lateral. El tálamo y la sustancia reticular ascendente hacen sinapsis con la corteza parietal en los centros somatosensoriales primarios, localizados en la región pre y post-rolándica, que van a modificar la intensidad del dolor por medio de estímulos inhibitorios vía opioide y aminérgica a las astas posteriores de la médula.<sup>1,3</sup>

Ahora se sabe que además de la activación directa de la vía espinotalámica (medial y lateral) por el estímulo doloroso, existe una *segunda vía* de transmisión del estímulo doloroso, la vía corticolímbica. Esta segunda vía viaja de las cortezas somatosensitivas primaria y secundaria a la corteza parietal posterior, a la ínsula y al cíngulo anterior, posteriormente hace relevo en la corteza perirrinal, el hipocampo y la amígdala, y termina finalmente en áreas que también son activadas de manera directa por las vías espinotalámicas. Esta *segunda vía* corticolímbica completa el procesamiento del dolor, ya que va a integrar las características sensitivas del estímulo aversivo con el afecto, el aprendizaje, la memoria y la conducta asociadas a él.<sup>4</sup>



Traducido de: Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 2000; 288: 1769 – 72.  
 SI: Corteza sensitiva primaria. SII: Corteza sensitiva secundaria. PPC: Corteza parietal posterior. ACC: Corteza anterior del cíngulo.

### 1.1.2 El componente afectivo del dolor

Es de relevancia mencionar que el término *dolor* no implica solo nocicepción (mecanismo de defensa que protege al organismo de ser dañado), también incluye procesos afectivos, de memoria, de aprendizaje y de cognición relacionados al daño real o potencial mencionado.<sup>5</sup> Como ya se ha demostrado a nivel neurobiológico, la percepción del dolor se considera el resultado de un proceso neuronal complejo que comprende más que una simple experiencia sensitiva, ya que va a incluir aspectos emocionales, cognitivos y del comportamiento que están estrechamente relacionados con la experiencia dolorosa.<sup>4</sup>

Una de las áreas cerebrales que desempeña un papel importante en el procesamiento afectivo del dolor es la porción anterior de la corteza del cíngulo (CAC). Ésta área cerebral tiene múltiples conexiones con áreas implicadas en el procesamiento emocional (p. ej. la amígdala), la memoria (p. ej. el hipocampo), el sistema de recompensa (p. ej. el estriado ventral), etc.

Dentro de las múltiples funciones que tiene la CAC, se encuentra la de servir de conexión entre el sistema límbico y la corteza prefrontal. Se ha demostrado en estudios previos que la ablación de esta área (cingulotomía), disminuye la sensación dolorosa desagradable en algunos pacientes con dolor crónico. Los pacientes con cingulotomía indican que pueden identificar en su cuerpo, la fuente de la estimulación sensorial nociva pero ya no les importa; es decir, el dolor pierde su cualidad “desagradable”.<sup>2,6</sup>

### 1.1.3 Métodos para evaluar dolor en ensayos clínicos

En los estudios clínicos que evalúan el dolor en humanos, todas las técnicas empleadas tienen en común dos características:

- a) un estímulo que va a activar el sistema sensitivo,
- b) la medición de la respuesta evocada.

Haciendo referencia a los métodos que existen para estimular el sistema sensitivo y producir dolor, se encuentran los métodos mecánicos, los térmicos, los eléctricos, los químicos y los isquémicos. La medición de la respuesta que evoque el método utilizado se puede medir, ya sea que se le dé un enfoque cualitativo o cuantitativo. La manera cualitativa de medir la respuesta está definida por categorías (p. ej. dolor / no dolor). Las respuestas evocadas por métodos cuantitativos están usualmente graduadas usando escalas numéricas continuas. Para la determinación del umbral al dolor, la intensidad o el tiempo del estímulo, éste debe de incrementarse gradualmente, por ejemplo, se debe determinar el primer momento en el que el sujeto percibe el estímulo (*umbral de detección de estímulo*), después el primer momento en el que el sujeto percibe el estímulo como doloroso (*umbral de detección del dolor*) y finalmente el momento en el que el sujeto percibe el estímulo como intolerable (*umbral de tolerancia al dolor*). De manera habitual, para evaluar la intensidad del dolor en el individuo, se utiliza una escala análogo visual, verbal o numérica.<sup>7</sup>

Dentro de las técnicas que se utilizan para evaluar el dolor por medios térmicos, se encuentra la prueba *cold pressor test* (CPT). Esta prueba consiste en una técnica experimental para inducir dolor en humanos por medio de temperaturas frías (agua fría, hielo, gel congelado, etc.) y permite evaluar las características mencionadas del dolor: el umbral de detección al estímulo (cuando el sujeto percibe la temperatura fría), el umbral al dolor (cuando el sujeto percibe la temperatura como dolorosa) y el umbral de tolerancia al dolor (cuando el sujeto percibe el estímulo como intolerable).<sup>8</sup>

El CPT implica colocar la mano y el antebrazo en agua fría, para inducir lentamente una cantidad de dolor que viaja por fibras tipo C (no mielinizadas). Este estímulo doloroso se disipa de manera casi inmediata cuando el individuo retira la mano del agua. Existen lineamientos estandarizados para realizar el CPT en humanos como lo son los criterios de exclusión (historia de epilepsia, fenómeno de Reynaud, fracturas o heridas en el antebrazo o la mano, etc.), temperatura del agua a 10°C +/- 1°C (aunque hay reportes de hasta 5° a 1°C), profundidad de la inmersión, flujo de

agua, habituación a la prueba, tiempo máximo (3 minutos en la mayoría de los estudios), audiencia durante la prueba, etc.<sup>9</sup>

El utilizar agua fría como estímulo doloroso experimental, se ha practicado desde hace más de 60 años y se considera menos desagradable que el utilizar un estímulo térmico de calor. El CPT se encuentra regulado bajo los principios éticos de estudio en humanos y se considera un método seguro, ya que no provoca daño tisular ni trauma psicológico.<sup>8</sup>

## **1.2 El trastorno depresivo mayor**

El trastorno depresivo mayor (TDM) se clasifica dentro de los trastornos del estado de ánimo, de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición revisada (DSM IV–TR). Está definido como la presencia de uno o más episodios depresivos mayores, en donde se deben cumplir criterios clínicos, de tiempo y de disfuncionalidad. La sintomatología debe persistir al menos por dos semanas y cada episodio abarca 5 o más de los siguientes síntomas:

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días según lo indica el sujeto o la observación realizada por otros.
2. Disminución importante del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades.
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento significativo de peso, o disminución o aumento del apetito casi cada día.
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores.
6. Fatiga o pérdida de la energía casi cada día.
7. Sentimientos excesivos o inapropiados de inutilidad o de culpa.
8. Disminución de la capacidad para pensar, tomar decisiones o concentrarse.
9. Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

El grado de discapacidad asociado a un episodio depresivo mayor es variable, pero hasta en los casos leves ha de haber un malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. Si la incapacidad es grave, el sujeto puede perder



su capacidad para relacionarse o trabajar. En casos extremos el sujeto puede ser incapaz de cuidar de sí mismo o de mantener una mínima higiene personal.<sup>10</sup>

Además de la discapacidad directa producida por el conjunto de síntomas característicos de los padecimientos mentales, existe un importante estigma que lleva a la discriminación de los enfermos y sus familias, provocando un sufrimiento adicional al que produce la enfermedad misma. Según Medina – Mora y col. la prevalencia nacional de TDM en el 2005 fue de 4.5% en la población adulta mexicana, distribuida por géneros en 5.8% en las mujeres y 2.5% en hombres. Haciendo referencia a datos de la OMS, para el año 2020 el TDM será la segunda causa de años de vida saludable perdidos a escala mundial y la primera en países desarrollados. Actualmente está catalogada como la segunda causa de años de vida ajustados por discapacidad (DALYS) en la categoría de 18 a 44 años en el mundo.<sup>11</sup>

### **1.2.1 Anatomía del trastorno depresivo mayor**

Antes del advenimiento de las técnicas de imagen cerebral, los síntomas depresivos se analizaban a partir del estudio de lesiones cerebrales circunscritas. Durante las últimas décadas, un sinnúmero de estudios de imagen cerebral han definido el rol de áreas cerebrales corticales y subcorticales implicadas en el desarrollo, evolución y respuesta a tratamiento del TDM. En la actualidad, con las múltiples herramientas de diagnóstico por imagen con las que se cuenta, se ha evidenciado que áreas cerebrales como el sistema límbico y la corteza prefrontal, se encuentran implicadas en la patogénesis del TDM.

De los resultados más consistentemente reportados, se menciona a la corteza prefrontal, como un área que presenta una función disminuida en pacientes que cursan con un TDM. Dentro del lóbulo frontal, las anormalidades más consistentes se han reportado en la corteza prefrontal ventrolateral y dorsolateral (áreas de Brodmann 9, 10, 46 y 47), así como en la corteza prefrontal orbitofrontal y ventromedial (áreas de Brodmann 10, 11 y 32). Varios estudios argumentan que el TDM presenta una hipoactividad de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (área de Brodmann 46 y 9), aunque otros autores sugieren que la disfunción de la corteza prefrontal inicia del lado derecho. Áreas cerebrales que se reportan de manera menos consistente son estructuras límbicas, como la amígdala, la corteza temporal anterior, la corteza insular y el tálamo.

Otra de las áreas que se ha asociado de manera frecuente con la patogénesis del TDM es la CAC, que incluye a las áreas de Brodmann 25, parte de la 24 y la 32. Esta porción del cíngulo

constituye un nodo importante dentro de una red de conexiones que incluyen estructuras corticales, el sistema límbico, el tálamo, el hipotálamo y núcleos de la base. Como consecuencia de sus múltiples conexiones, una alteración en el funcionamiento de la CAC podría influir sobre las estructuras implicadas en la patofisiología del TDM. Sus proyecciones a áreas específicas de la corteza prefrontal podrían interferir con procesos ejecutivos y cognitivos. Las vías que conectan con el núcleo accumbens tendrían injerencia sobre la falta de interés, las alteraciones en los mecanismos de recompensa y la anhedonia. Sus proyecciones hacia el hipotálamo y el tallo cerebral podrían alterar algunas funciones vegetativas, llevando a alteraciones en el sueño, en el apetito y en la respuesta al estrés. Por último, las conexiones de la CAC con la sustancia gris periacueductal podrían afectar la percepción y el procesamiento del dolor.<sup>12</sup>

Estudios de imagen cerebral han encontrado en la CAC una actividad metabólica anormal en pacientes con un TDM, característica que desaparece con distintas terapéuticas antidepresivas. En estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Resonancia Magnética Funcional (fMRI) se ha demostrado un incremento en la actividad de la corteza del cíngulo pregenual (área de Brodmann 24) de los pacientes que cursan con un TDM. Mientras en otros estudios, se ha visto incrementada la función de la corteza del cíngulo subgenual (área de Brodmann 25) en individuos que cursan un episodio depresivo.<sup>13,14</sup>

### **1.2.2 El trastorno depresivo mayor y su comorbilidad con el dolor**

El TDM se caracteriza por ser un trastorno que se presenta frecuentemente de manera comórbida, ya sea que curse asociado con otras enfermedades médicas o con otros trastornos psiquiátricos.<sup>15</sup>

Entre los síntomas somáticos o vegetativos del TDM, el dolor físico es un dato comórbido muy frecuente. Es de relevancia mencionar que el término *dolor* no implica solo nocicepción (mecanismo de defensa que protege al organismo de ser dañado), sino también procesos afectivos, de memoria, de aprendizaje y de cognición relacionados al daño real o potencial mencionado.<sup>5</sup>

Los pacientes que presentan de manera comórbida un TDM y un síndrome doloroso, se han asociado a un peor pronóstico y a una mayor discapacidad, que los pacientes que cursan solo alguna de las dos entidades. En los reportes que se tienen de atención primaria a la salud, más del 80% de los pacientes que cursan un TDM, van a buscar atención médica manifestando síntomas

físicos como motivo principal de consulta, que frecuentemente se presenta como cefalea, dolor musculoesquelético o dolor abdominal.<sup>16</sup>

De manera similar, en la consulta del tercer nivel de atención, cerca del 50% de los pacientes con un TDM, presentan una queja subjetiva dolorosa que se asocia al episodio depresivo y que se puede manifestar como cefalea, dolor facial, cervicalgia, lumbalgia, dolor torácico, abdominal, pélvico o de las extremidades.<sup>17</sup>

A pesar de que muchos de los síndromes dolorosos que se presentan asociados a un episodio depresivo, son de dolor generalizado (fibromialgia, dolor musculoesquelético, cefalea de tipo tensional, trastorno de intestino irritable, lumbalgias, etc.) y aunque la mayoría de ellos difieren en su etiología, es relevante mencionar que todos producen discapacidad importante y afectan el funcionamiento de la persona que lo sufre.<sup>18</sup>

Es de suma importancia proporcionar una atención integral a los individuos con esta comorbilidad, ya que se ha reportado que las personas con dolor físico y depresión son menos activas y reportan una mayor incapacidad e interferencia con las actividades de la vida diaria, comparadas con las personas con dolor o depresión de manera individual.<sup>19</sup>

### **1.3 La estimulación magnética transcraneal**

Probablemente el primer reporte que se tenga de la estimulación magnética transcraneal (EMT) aplicada al sistema nervioso sea el de D'Arsonval en 1896. En este documento se describía que al colocar la cabeza de un individuo dentro de una bobina magnética potente (110V, 30A, 42Hz) se podían producir fosfenos, vértigo y en algunos casos, síncope.<sup>20</sup> La primera evidencia que se tiene de una aplicación neuropsiquiátrica de este tipo de métodos se puede observar en el documento escrito por Adrian Pollacsek y Berthold Beer en 1902<sup>21</sup>, en donde se describe el uso de una bobina electromagnética colocada sobre el cráneo, con la finalidad de pasar *vibraciones* al cerebro y con esto, aliviar la depresión y las neurosis. Entre 1910 y 1911 se construyeron diversos estimuladores magnéticos los cuales llevaban la finalidad de producir fosfenos, sin embargo, los capacitores utilizados no proporcionaban niveles adecuados de intensidad o de frecuencia. Sin duda, la era moderna de la EMT inicia cuando el Dr. Anthony Barker y col.<sup>22</sup> presentaron en 1985 el primer estimulador magnético transcraneal, que era capaz de generar pulsos suficientemente breves, que permitían obtener potenciales nerviosos y motores evocados,

capaces de ser registrados y medidos. En este documento se describe a la EMT como una técnica de estimulación electromagnética del sistema nervioso no invasiva y bien tolerada, que era capaz de estimular la corteza motora primaria en humanos y evocar una respuesta objetiva.

La EMT se sustenta en el principio de la inducción electromagnética de un campo eléctrico en el cerebro, que es de tal magnitud y densidad que logra despolarizar neuronas que se encuentran próximas a la superficie del cráneo.

Esta técnica posee además la posibilidad de tener una acción de neuromodulación; cuando los pulsos de la EMT son aplicados de manera repetitiva, pueden modular la excitabilidad cortical, disminuyéndola o aumentándola, dependiendo de los parámetros de estimulación, produciendo efectos cuantificables aun después de terminado el estímulo.<sup>23</sup> En la EMT repetitiva (EMTr) una bobina de cobre cubierta en un cuerpo de plástico es utilizada para proporcionar pulsos magnéticos intensos ultracortos, de aproximadamente 200 a 300 microsegundos, que pasan a través del cabello y del cráneo para inducir estimulación eléctrica focal secundaria en determinadas regiones corticales.<sup>24</sup> El campo eléctrico inducido (también llamado *corriente de Eddy*) sí es de suficiente intensidad, despolarizará las neuronas corticales, generando potenciales de acción. Se ha demostrado por medio de estudios de imagen cerebral, como la tomografía por emisión de positrones (PET), que los potenciales generados en respuesta a la EMTr producen cambios en el metabolismo y en el flujo sanguíneo cortical sobre el área estimulada.<sup>25</sup>

Estudios en animales han demostrado por medio de microdiálisis in vivo que la EMTr promueve la liberación de dopamina en el hipocampo, en el cuerpo estriado y en el núcleo accumbens de la rata. Los efectos sobre la secreción de dopamina en estas regiones remotas al sitio de estimulación pueden estar explicados por proyecciones glutamatérgicas cortico estriatales de manera directa, o de manera indirecta por un efecto sobre las neuronas dopaminérgicas mesocortico-límbicas en el mesencéfalo.<sup>26,27</sup> La investigación por medio de estudios de neuroimagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI), han demostrado los efectos biológicos de la EMTr, como lo son los cambios producidos sobre varios sistemas de neurotransmisión y ejes hormonales, entre los cuales se encuentra la dopamina, la serotonina, la taurina, el aspartato, la serina y la hormona estimulante de tiroides. De igual manera, se han descrito los cambios que produce en la expresión de algunos genes sobre las neuronas directamente estimuladas, como el c-fos o el c-jung, y en la síntesis de

algunos péptidos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o la proteína fibrilar acídica de la glia (GFAP).<sup>28</sup>

Todos los datos encontrados han hecho que la EMTr se considere un tratamiento no invasivo prometedor para múltiples condiciones neuropsiquiátricas, por lo que el número de sus aplicaciones continúa creciendo con una gran cantidad de estudios clínicos en una amplia variedad de trastornos.<sup>23</sup> Durante la última década ha habido un rápido incremento en las aplicaciones de la EMTr para el estudio de la cognición, la relación cerebro-comportamiento y la patofisiología de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos.<sup>23</sup>

### **1.3.1 La estimulación magnética transcraneal y el trastorno depresivo mayor**

La depresión mayor es un trastorno severo, y un porcentaje significativo de pacientes no muestra respuesta a las terapias de tratamiento estandarizadas.<sup>29</sup> Los últimos 10 años se han realizado múltiples estudios que demuestran la eficacia de la EMTr como una opción terapéutica para la depresión.<sup>30-34</sup> El número de literatura en donde se utiliza la EMTr como tratamiento para la depresión sigue creciendo rápidamente, y la mayoría de los resultados fomentan su uso. Varios metaanálisis han examinado la eficacia antidepressiva de la EMTr y han encontrado evidencia estadística del beneficio de utilizarla como opción terapéutica, describiendo el tamaño del efecto como moderado.<sup>35</sup>

Durante los últimos 15 años, la mayoría de los estudios reportados con EMTr para el tratamiento de la depresión han utilizado frecuencias excitatorias altas de estimulación (de 5 a 20Hz) sobre la corteza prefrontal dorso lateral (CPF DL) izquierda. Esto se ha fundamentado sobre el sustento de que existe una asociación entre la hipoactividad sináptica prefrontal izquierda y el TDM. De manera alterna, varios estudios han reportado efectos terapéuticos en depresión usando bajas frecuencias de estimulación (<1Hz) de EMTr sobre la CPF DL derecha. Esta última propuesta se basa en supuesto de que al proporcionar frecuencias bajas de estimulación (<1Hz), se provoca un efecto inhibitorio de la corteza prefrontal derecha y como resultado, promover mecanismos de plasticidad cerebral al hemisferio contralateral.<sup>36</sup>

Varios estudios han analizado la “lateralidad” de la EMTr (CPF DL derecha o izquierda), comparando frecuencias altas sobre la CPF DL izquierda con frecuencias bajas sobre la CPF DL

derecha, en donde ambas técnicas han demostrado ser efectivas en el tratamiento de los síntomas depresivos.<sup>37,38</sup>

La EMTr se presenta como una modalidad de tratamiento no convulsivo, que no requiere anestesia, tiene un rápido efecto, no se asocia a déficits cognitivos y tiene un perfil más favorable de efectos secundarios que la terapia electroconvulsiva (TEC) o incluso el tratamiento farmacológico.<sup>39</sup>

### **1.3.2 La estimulación magnética transcraneal y el dolor.**

Las técnicas de estimulación no invasiva, como la EMTr, se han considerado en el tratamiento del dolor crónico, ya que pueden actuar por medio de la modulación de actividades neurales no solo en el área estimulada, sino también en regiones remotas que estén interconectadas al sitio de estimulación.<sup>40</sup> Los últimos años se han realizado múltiples estudios para evaluar el efecto analgésico de la EMT, en donde se ha podido concluir que la EMT es capaz de proveer mejoría sustancial en el dolor cuando se aplica sobre distintas zonas cerebrales, como lo son la corteza motora contralateral, la corteza parietal contralateral o las distintas zonas de la corteza medial frontal.<sup>35</sup>

La corteza motora fue la primera zona que se comprobó que al estimularla era efectiva en el tratamiento del dolor crónico. Ahora, se ha encontrado que se consiguen efectos analgésicos similares al estimular otras áreas corticales en el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico neuropático, fibromialgia y dolor visceral. Las aplicaciones actuales de la EMTr para el tratamiento de síndromes dolorosos son limitadas, debido a la corta duración de los efectos inducidos, pero se podría obtener la mejoría permanente aplicando EMTr en sesiones diarias por varias semanas.<sup>40</sup> Cuando se aplica sobre corteza motora, la EMTr lenta ( $\leq 1$ Hz) produce beneficio cuando se utilizan intensidades por arriba del umbral motor del paciente. La EMTr rápida ( $>1$ Hz) aplicada sobre corteza motora, produce beneficio cuando se aplica al 80% del umbral motor.<sup>35</sup>

Existen distintas hipótesis del efecto analgésico de la EMTr, lo que refleja el aspecto multifacético del dolor y las múltiples estructuras del sistema nervioso central implicadas en su procesamiento. De manera consistente, se ha demostrado que aplicando EMTr a frecuencias altas

sobre la corteza motora, se logra mejoría en la discriminación sensitiva lo que da como resultado la disminución del dolor.<sup>41</sup>

La analgesia inducida por la EMTr varía dependiendo del sitio de aplicación y los parámetros de estimulación. Dentro de los sitios de estimulación más frecuentemente utilizados se encuentra la corteza motora primaria, la corteza sensitiva primaria, la corteza prefrontal izquierda, la corteza premotora y la corteza parietal posterior. Los parámetros de EMTr varían entre los distintos estudios, lo que hace difícil generalizar los resultados. La estimulación puede variar según el tipo de bobina utilizada, la intensidad del estímulo (medido en Hz), el número de trenes proporcionados, la duración de los mismos y los pulsos por sesión. Las bobinas “en forma de 8” son las más utilizadas, aunque existen reportes con tipos distintos (bobinas circulares, bobinas de doble cono, etc.). La bobina “en forma de 8” ha sido generalmente más efectiva en la reducción del dolor, que la bobina circular. La EMTr rápida ( $>1\text{Hz}$ ) ha demostrado diferencias estadísticamente significativas comparada con la EMTr lenta ( $\leq 1\text{Hz}$ ) en la reducción del dolor medido con una escala análogo visual para dolor. Se ha sugerido en varios estudios que el efecto analgésico de la EMTr se logra al administrar un mínimo de 1200 pulsos por sesión.<sup>42</sup>

En estudios que han aplicado pulsos pareados de EMT sobre la corteza frontal medial, se ha logrado una reducción importante de la sensación del dolor. Los autores hipotetizan que este mecanismo está principalmente regulado por procesos emocionales, ya que al estimular sobre corteza frontal, se pueden modular de manera indirecta áreas remotas al sitio de estimulación, como el cíngulo anterior o la ínsula (áreas implicadas en el procesamiento afectivo del dolor).<sup>35</sup>

Buscando el efecto analgésico de la EMTr, se han considerado otras áreas como la corteza prefrontal dorsolateral<sup>43,44</sup> o la corteza parietal<sup>45</sup> las cuales han presentando resultados promisorios, aunque no se ha definido con precisión el mecanismo por el cual se logra el efecto antiálgico. Estudios recientes proponen que la analgesia que produce la EMTr aplicada sobre la CPFDL tiene relación estrecha con el sistema opioide, ya que al aplicar un antagonista de los receptores a opioides (naloxona), la respuesta analgésica obtenida desaparece en el individuo. A pesar de la importancia de estos hallazgos, solo se encuentran reportes en voluntarios sanos y solo con EMTr aplicada sobre la CPFDL izquierda.<sup>46-48</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El TDM es una de las causas más frecuentes de consulta psiquiátrica y afecta a cerca del 10% de las personas que buscan tratamiento en el primer nivel de atención. Se conoce a fondo el impacto que tiene el TDM como causa de discapacidad en la población mundial en edad productiva, así como la presentación frecuente de síndromes dolorosos como dato agregado al episodio depresivo. La literatura existente sobre síndromes dolorosos y el TDM muestra que estas dos condiciones se encuentran estrechamente relacionadas, provocando un gran impacto en la vida del paciente y en su sociedad. Como ya se mencionó, las personas con síndromes dolorosos y depresión son menos activas y reportan una mayor incapacidad e interferencia con las actividades de la vida diaria, comparadas con las personas con alguna de estas dos entidades de manera individual.

Varias de las áreas cerebrales más importantes implicadas en el TDM, como lo son: la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo y la amígdala; también se ha demostrado que participan activamente en el procesamiento afectivo del dolor. Por medio de una técnica de neuromodulación, como la EMTr, se podría estimular, de manera directa e indirecta, las áreas cerebrales antes mencionadas, con la finalidad de obtener un efecto antidepresivo y antiálgico como tratamiento para ambas entidades.

El conocimiento que proporcionará este estudio se basa en la idea de que los datos clínicos analizados, podrán servir como un parámetro para evaluar la respuesta antiálgica y antidepresiva de la EMTr sobre los sujetos con ambas patologías. El tratamiento con EMTr podría encontrar una indicación precisa para pacientes con un TDM y un síndrome doloroso asociado, y será de utilidad describir el efecto en cada modalidad lateralizada de tratamiento (CPF DL derecha o izquierda), para proponerlo como indicación en casos específicos.

## **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál de las dos modalidades de EMTr (5Hz sobre CPF DL izquierda o 1Hz sobre CPF DL derecha) inducirá una mejor respuesta antidepresiva y antiálgica en sujetos deprimidos con un síndrome doloroso asociado?



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

- Comparar la respuesta entre las dos modalidades de EMTr (5Hz sobre CPFDL izquierda o 1Hz sobre CPFDL derecha) cuando se aplica a sujetos con depresión y un síndrome doloroso asociado.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Comparar la respuesta antidepressiva entre las dos modalidades de EMTr (5Hz sobre CPFDL izquierda o 1Hz sobre CPFDL derecha) cuando se aplica a sujetos con depresión y un síndrome doloroso asociado.
- Comparar los cambios en la intensidad, umbral y tolerancia al dolor entre las dos modalidades de EMTr (5Hz sobre CPFDL izquierda o 1Hz sobre CPFDL derecha) cuando se aplica a sujetos con depresión y un síndrome doloroso asociado.

## **5. HIPÓTESIS**

La EMTr a frecuencias mayores a 1Hz presenta un efecto excitatorio sobre las neuronas de la corteza cerebral sobre las que se aplica; de manera contraria, la EMTr a frecuencias iguales o menores a 1Hz provoca un efecto propiamente inhibitorio sobre estas mismas neuronas. Los pacientes que reciban EMTr a una frecuencia de 5Hz presentarán una mejor respuesta antidepressiva y antiálgica, al compararse con la respuesta de los pacientes que la reciban a 1Hz.

## **6. PARTICIPANTES**

### **6.1 Población en estudio; selección y tamaño de muestra**

Se realizó el estudio en pacientes con edad entre 18 y 60 años que asistían al servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” y que cumplían los criterios del DSM-IV-TR para un episodio depresivo mayor. Se consideró reunir una muestra aproximada

para evaluación de 30 pacientes, considerando la asignación aleatoria a los grupos de EMTr izquierda y derecha (15 para cada grupo). Ya que en promedio se pueden estimular 4 a 5 pacientes al día y considerando que el tratamiento implica 3 semanas de estimulación, se calculó este tamaño de muestra por el tiempo que se invirtió para completarla (8 meses aproximadamente). Debido a que el estudio implicó la asistencia de 30 pacientes de manera diaria, por un periodo aproximado de 4 semanas (cada uno de ellos), se consideró un porcentaje de pérdida del 35%, por lo que se ajustó el tamaño de la muestra a 20 pacientes para el análisis final.

## **6.2 Criterios de Inclusión**

- 1.- Pacientes subsecuentes y con número de expediente en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”.
- 2.- Pacientes de género femenino o masculino.
- 3.- Edad de 18 a 60 años.
- 4.- Pacientes diestros.
- 5.- Que estuvieran cursando un episodio depresivo mayor, de acuerdo al DSM-IV-TR, con puntuación mínima de 18 puntos en la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems.
- 6.- Que presentaran una queja subjetiva de dolor asociado al episodio depresivo y que ésta se hubiera manifestado por más del 50% del tiempo durante los últimos 3 meses.
- 7.- Que la queja subjetiva de dolor hubiera aparecido posterior al inicio del episodio depresivo
- 8.- Que aceptaran firmar la hoja de consentimiento informado (Anexo 13.1).

## **6.3 Criterios de Exclusión**

- 1.- Pacientes que presentaran comorbilidad psiquiátrica grave como: trastornos afectivos bipolares, trastornos de la conducta alimentaria, riesgo suicida, trastornos psicóticos, trastornos somatomorfos, trastorno por estrés postraumático,

trastorno obsesivo compulsivo o con algún trastorno grave de personalidad como diagnóstico principal.

- 2.- Pacientes que hubieran sufrido cambios en las dosis de su tratamiento antidepresivo durante las 4 semanas previas al inicio de la EMTr.
- 3.- Pacientes que tuvieran cualquier tipo de enfermedad crónico-degenerativa que provocara algún síndrome doloroso crónico (p. ej. Pacientes con neuropatía, fibromialgia, etc.).
- 4.- Pacientes que presentaran cualquier tipo de alteraciones en un electroencefalograma convencional, especialmente si se detectaron fenómenos paroxísticos identificados por un neurofisiólogo clínico especializado.
- 5.- Pacientes que tuvieran marcapasos u objetos metálicos intracraneales.
- 6.- Pacientes que tuvieran algún medicamento anticomicial en su tratamiento farmacológico al momento del estudio.
- 7.- Pacientes que ingirieran fármacos opiáceos con fines de analgesia.

#### **6.4 Criterios de Eliminación**

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

### **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **7.1 Diseño del estudio**

El estudio se catalogó según la clasificación de Alvan Feinstein:

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

Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, ciego sencillo, con dos brazos de tratamiento, en los cuales se aplicó una sesión diaria de EMTr, hasta completar 15 sesiones (aplicadas de lunes a viernes). Los pacientes se aleatorizaron para recibir EMTr izquierda o derecha por medio de una secuencia de números aleatorios generada por computadora. Se asignó a los pacientes mediante un método de bloques permutados a dos grupos, con una proporción 1:1.

## **7.2 Variables y escalas de medición**

### **Evaluación de la depresión:**

- a. Respuesta: se definió como disminución del 50% o más en la calificación basal de la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems. **(Dicotómica)**
- b. Tiempo de respuesta al tratamiento: tiempo en disminuir el puntaje de la escala de Hamilton para depresión de 21 ítems en un 50%, medido en días. **(Dimensional)**
- c. Cambio en la severidad de los síntomas depresivos: porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal en la escala de depresión de Hamilton de 21 ítems. **(Ordinal)**
- d. Cambio en la severidad de los síntomas depresivos: porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal en el Inventario para Depresión de Beck. **(Ordinal)**

### **Evaluación del dolor:**

- e. Escala análogo visual de dolor: cuantificar la intensidad del dolor, medido en milímetros. **(Cuasi-dimensional)**
- f. Aplicación de la prueba CPT: cuantificar el umbral y la tolerancia al dolor, medido en segundos. **(Dimensional)**

### **Escalas de medición:**

- a. Escala de Hamilton para depresión (HAM-D) (Anexo 13.2)
- b. Inventario de Beck para depresión (IDB) (Anexo 13.3)
- c. Escala análogo visual (EAV) (Anexo 13.4)
- d. Cold Pressure Test (CPT)

## **Propiedades de las escalas de medición:**

### a) Escala de Hamilton para depresión (HAM-D) <sup>49-52</sup>

#### Sensatez

#### 1.- Propósito y marco de referencia

- Ofrece una medida cuantitativa de la intensidad del trastorno depresivo y permite cuantificar la evolución de los síntomas bajo el efecto de un tratamiento.

#### 2.- Formato abierto (Comprensibilidad, reproducibilidad y conveniencia de la escala de salida)

- Se puede aplicar pre, durante y post-tratamiento, para conocer tanto la frecuencia como intensidad de los síntomas, con un tiempo para aplicación de 15 a 20 minutos. Se debe aplicar como complemento a la entrevista realizada al paciente. Se informa al paciente sobre la intención de la aplicación de la escala.
- Cada ítem se valora de 0 a 2 puntos en unos casos y de 0 a 4 en otros, eligiendo la puntuación que mejor se ajuste a la sintomatología que presenta el paciente. Puntuaciones más altas indican mayor gravedad del síntoma. La puntuación total es la suma de las puntuaciones asignadas a cada ítem. El rango de puntuación es de 0-52 puntos.
- A efectos de categorizar la intensidad o severidad del trastorno depresivo:
  - 0-6 puntos = sin depresión;
  - 7-17 = depresión ligera;
  - 18-24 = depresión moderada;
  - 25-52 = depresión grave.

#### 3.- Validez de apariencia y 4.- Validez de contenido

- Validez de apariencia y de contenido adecuada.
  - Es una escala heteroaplicada para personas con diagnóstico de trastorno depresivo; ofrece una medida cuantitativa de la intensidad del trastorno depresivo y proporciona una puntuación global de su gravedad.
  - Se han identificado distintos factores o índices, de los que los más usados son:
    - *Índice de melancolía*, formado por los ítem 1 (estado de ánimo depresivo), 2 (sensación de culpabilidad), 7 (trabajo y actividades),

8 (inhibición), 10 (ansiedad psíquica) y 13 (síntomas somáticos generales);

- *Índice de ansiedad*, formado por los ítem 9 (agitación), 10 (ansiedad psíquica) y 11 (ansiedad somática);
- *Índice de alteraciones del sueño*, formado por los tres ítems referidos a insomnio (4, 5, 6).
- El instrumento no cubre todos los criterios del DSM IV/CIE-10 para los subtipos de depresión

#### 4.- Facilidad de uso

- Se aplica a personas con diagnóstico de trastorno depresivo, consta de 17 ítems y cada uno se valora de 0 a 2 puntos en unos casos y de 0 a 4 en otros. La puntuación total es la suma de las puntuaciones asignadas a cada ítem. El rango de puntuación es de 0 - 52 puntos. Puntuaciones más altas indican mayor gravedad del síntoma.

### Consistencia

#### 1.- Consistencia interna

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

#### 2.- Consistencia inter-evaluador

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

#### 3.- Consistencia prueba – re prueba

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

### Validez

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

b) Inventario de Beck para depresión (IDB) <sup>49,53-55</sup>

Sensatez

1.- Propósito y marco de referencia

- Es una escala autoaplicada de 21 ítems para evaluar la gravedad de la depresión, conteniendo cada ítem varias fases para que el paciente seleccione la que mejor se adapte a su situación actual.

2.- Formato abierto (Comprensibilidad, reproducibilidad y conveniencia de la escala de salida)

- El IDB consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión. Proporciona una puntuación total que es la suma de las puntuaciones en cada uno de los ítems. La versión de 21 ítems no tiene puntos de corte establecidos. Las puntuaciones medias correspondientes a las distintas gravedades de la depresión son:
  - Depresión ausente o mínima: media de 10.9 puntos.
  - Depresión leve: puntuación media de 18.7.
  - Depresión moderada: puntuación media de 25.4.
  - Depresión grave: puntuación media de 30.

### 3.- Validez de apariencia y 4.- Validez de contenido

- Adecuada validez de apariencia y de contenido:
  - La mayoría de los ítems del IDB corresponden a criterios de depresión del DSM – IV, aunque excluye síntomas ansiosos, retardo o agitación psicomotriz y dificultades en la concentración.

### 4.- Facilidad de uso

- Se aplica a personas con diagnóstico de trastorno depresivo, consta de 21 ítems. La puntuación total es la suma de las puntuaciones asignadas a cada ítem. Puntuaciones más altas indican mayor gravedad del síntoma.

## Consistencia

### 1.- Consistencia interna

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

### 2.- Consistencia inter-evaluador

- No aplica ya que es una escala autoaplicable.

### 3.- Consistencia prueba – reprobación

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

## Validez

- Validez de contenido:
  - Los ítems del IDB han tratado de correlacionar de manera estrecha con los criterios diagnósticos de depresión del DSM-IV y así, incrementar su validez de contenido.
- Validez convergente:
  - Adecuada con valores de r de Pearson de 0.93.
- Validez discriminativa:



- El IDB ha discriminado entre pacientes psiquiátricos que muestran diferentes tipos de depresión. Puede diferenciar entre diferentes diagnósticos psiquiátricos como esquizofrenia y depresión psicótica.
- Validez factorial:
  - Ha sido establecida con inter-correlaciones de los 21 ítems.
- Validez predictiva:
  - Las relaciones del IDB con escalas de evaluación psiquiátricas y pruebas psicológicas han conducido a correlaciones que varían entre 0.050 y 0.80

c) Escala Análogo Visual (EAV) <sup>56-59</sup>

Sensatez

1.- Propósito y marco de referencia

- La escala visual analógica es un instrumento que permite cuantificar numéricamente la intensidad de dolor que sufre el paciente.

2.- Formato abierto (Comprensibilidad, reproducibilidad y conveniencia de la escala de salida)

- La EAV consiste en una línea de 10 cm. con un extremo marcado con “no dolor” y otro extremo que indica “el peor dolor imaginable”. El paciente marca en la línea el punto que mejor describe la intensidad de su dolor. La longitud de la línea del paciente es la medida y se registra en milímetros. La ventaja de la EAV es que no se limita a describir 10 unidades de intensidad, permitiendo un mayor detalle en la calificación del dolor. No presenta rangos numéricos o verbales que limitarían su sensibilidad para detectar cambios entre las evaluaciones. <sup>57,58,60</sup>

3.- Validez de apariencia y 4.- Validez de contenido

- Sirve para evaluar cómo evoluciona en una persona la intensidad del dolor a lo largo del tiempo, pero no sirve para comparar la intensidad del dolor entre distintas personas.

4.- Facilidad de uso

- Consiste en una línea de 10 centímetros, en la cual el extremo izquierdo significa nada de dolor y el extremo derecho el peor dolor imaginable; en esta escala el paciente debe indicar cuánto le duele. Se medirá con una regla la distancia desde el extremo izquierdo hasta el punto señalado por el paciente.

## Consistencia

### 1.- Consistencia interna

- No tiene ítems para evaluación

### 2.- Consistencia inter – evaluador

- Presenta una variabilidad inter – evaluador con una kappa ponderada de 0.61.

### 3.- Consistencia prueba – re prueba

- Presenta un porcentaje de concordancia ponderado 86.9 y una kappa ponderada de 0.70.

## Validez

- Validez convergente:

- Se ha comparado con la escala de clasificación verbal y con la escala de clasificación numérica, presentando una correlación de Spearman de 0.818.

### d) Prueba Cold Pressor Test (CPT): <sup>7-9,61,62</sup>

Esta prueba consiste en una técnica experimental para inducir dolor en humanos por medio de temperaturas frías (agua fría) y permite evaluar varias características del dolor: el umbral de detección al estímulo (cuando el sujeto percibe la temperatura fría), el umbral al dolor (cuando el sujeto percibe la temperatura como dolorosa) y el umbral de tolerancia al dolor (cuando el sujeto percibe el estímulo como intolerable).

La prueba implica colocar la mano y el antebrazo izquierdos en un recipiente con agua fría a 10°C. El recipiente se encuentra dividido a la mitad para que el hielo que se encuentra enfriando el agua, no entre en contacto con la mano del paciente. El recipiente cuenta con una bomba sumergible que hace circular el agua entre los dos compartimentos, esto con la finalidad de que la temperatura del brazo del paciente no caliente el agua. Se le indica al paciente que indique con la palabra “ya” el primer momento en el perciba dolor por la temperatura del agua, y posteriormente, que retire el brazo en el momento en el que el dolor se vuelva intolerable.

Este estímulo doloroso se disipa de manera casi inmediata cuando el individuo retira la mano del agua. Dentro de los modelos para evaluar dolor en estudios en humanos, los estímulos térmicos son los más usados, y de éstos, el de temperaturas frías se utiliza más que el de calientes. El CPT se encuentra regulado bajo los principios éticos de estudio en

humanos y se considera un método seguro, ya que no provoca daño tisular ni trauma psicológico.



<http://www.usask.ca/childpain/research/cold-pressor/index.html>

### 7.3 Procedimiento general

Todos los pacientes incluidos en el estudio formaban parte del servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”. Fueron referidos para una evaluación inicial entre diciembre de 2011 y septiembre de 2012 con el objetivo de asegurar que cubrieran los criterios de inclusión. Todos contaban con un TDM como diagnóstico principal, el cual había sido determinado por su médico tratante de la Institución, apegándose a los criterios del DSM-IV-TR. Durante la evaluación inicial, los pacientes fueron entrevistados por un psiquiatra recibido, con la finalidad de corroborar el diagnóstico de TDM según los criterios del DSM-IV-TR y descartar otras comorbilidades psiquiátricas graves. Durante esta primera entrevista, se aplicó la escala de HAM-D para corroborar que el episodio depresivo se encontraba por arriba de 18 puntos. En esta entrevista se les explicaron con detalle las características del estudio, la carta de consentimiento informado y se les invitó a participar. A los pacientes que aceptaron y firmaron la carta de consentimiento informado, se les realizó un EEG en reposo y solo sí el

resultado descartaba riesgo convulsivo, se les proporcionó una nueva cita para llevar a cabo la evaluación clínica basal (evaluación 0). En este punto, se aleatorizó a los pacientes aceptados para recibir alguna de las 2 modalidades de EMTr (sobre CPFDL izquierda o derecha) por medio de una secuencia de números aleatorios generada por computadora. Se asignó a los pacientes mediante un método de bloques permutados en dos grupos, con una proporción 1:1.

Durante la evaluación clínica basal (evaluación 0), un Psiquiatra o un residente de Psiquiatría de 3er año, que eran ciegos al grupo de estimulación al cual pertenecía cada paciente, aplicaron los siguientes instrumentos clinimétricos: HAM-D, IDB y EAV. También se realizó la prueba CPT durante esta cita, con la finalidad de cuantificar el umbral y la tolerancia al dolor. Posterior a esta entrevista, iniciaba la aplicación de la EMTr, una sesión cada día durante tres semanas (de lunes a viernes), hasta completar 15 en total.

Cada que el paciente completaba 5 sesiones de EMTr se aplicaban nuevamente las escalas HAM-D, IDB y EAV, las cuales eran realizadas por el mismo médico que las había aplicado en la evaluación basal.

Finalmente, el día de la última sesión de EMTr, se aplicaban nuevamente los instrumentos clinimétricos HAM-D, IDB y EAV, además de la prueba CPT, para cuantificar cambios en el umbral y la tolerancia al dolor.

#### Procedimiento de aplicación del CPT

El CPT es una técnica experimental para inducir dolor en humanos por medio de temperaturas frías. Es una prueba segura, rápida y no agresiva para evaluar el dolor de manera experimental. Para llevar a cabo la prueba es necesario tener un recipiente lo suficientemente grande para que el paciente pueda meter la mano y el antebrazo. El recipiente se encuentra dividido por la mitad para evitar que los hielos que enfrían el agua toquen directamente la piel del paciente. Además cuenta con una bomba sumergible que hace circular el agua de manera constante, esto para evitar que el calor de la mano del paciente aumente la temperatura alrededor de la misma. Previo a la prueba se corrobora que el agua se encuentre a 10° C y se le explican al paciente los tres pasos en los que consiste la prueba:

- 1.- Introducir la mano izquierda hasta el codo en un recipiente con agua fría que se encuentra a 10° C.
- 2.- Notificar el momento en el que la temperatura del agua produzca dolor.

3.- Retirar libremente la mano del recipiente cuando considere que la temperatura del agua es intolerable.

Se le recomienda al paciente no hablar durante la prueba y mantener la mirada fija en algún punto del consultorio para evitar voltear a ver su brazo. El CPT se realiza con el paciente solo en el consultorio, esto para evitar distracciones con sus familiares o acompañantes. La prueba tiene una duración máxima de 3 minutos y, posterior a la misma, el paciente puede realizar sus actividades diarias de manera habitual.

Procedimiento de EMTr.

La EMTr se aplicó con un estimulador rápido *Dantec Magpro*®, equipado con una bobina en forma de 8, de 50mm de diámetro interno. Se realizó en un área con el equipo y personal necesarios para atender cualquier evento adverso que se pudiera presentar. Se estableció el umbral motor (UM) cada día en cada paciente con el método visual al inicio de cada sesión de estimulación.<sup>63</sup> Se estimuló la corteza motora primaria (M1) con pulsos simples y se observó el movimiento del abductor corto del pulgar contralateral a la región motora. Se estableció como UM a la intensidad necesaria para producir movimiento del músculo abductor corto del pulgar, en al menos 5 de 10 intentos. Se cuantificó entonces la intensidad del UM como 100%, intensidad con la cual se aplicó la estimulación.

Cada paciente recibió una sesión cada día durante tres semanas (de lunes a viernes), hasta completar 15 sesiones en total. La estimulación fue aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral (izquierda o derecha, según fuera el caso), cuya ubicación se definió en reportes previos como: 5cm anterior a la posición óptima de activación del primer músculo dorsal interóseo derecho o izquierdo.<sup>63,64</sup>

La estimulación sobre la corteza prefrontal izquierda se aplicó a una frecuencia de 5Hz, al 100% del umbral motor de cada paciente. La estimulación sobre la corteza prefrontal derecha se aplicó a una frecuencia de 1Hz, al 100% del umbral motor de cada paciente. Se eligieron estos parámetros de estimulación de acuerdo con reportes previos realizados en voluntarios sanos y en estudios clínicos con pacientes deprimidos.<sup>38,63</sup> Todos los pacientes fueron evaluados diariamente durante las tres semanas de estimulación, ya que se les entrevista para detectar molestias asociadas a la EMTr y registrar el consumo diario de medicamentos. Estos datos quedan plasmados en la "Hoja de registro diario" (Anexo 13.5), además de la fecha y hora, parámetros de

estimulación utilizados, así como cualquier observación relacionada con la sesión de EMTr, incluyendo efectos secundarios, molestias y observaciones del paciente.

Uso de medicamentos durante el estudio:

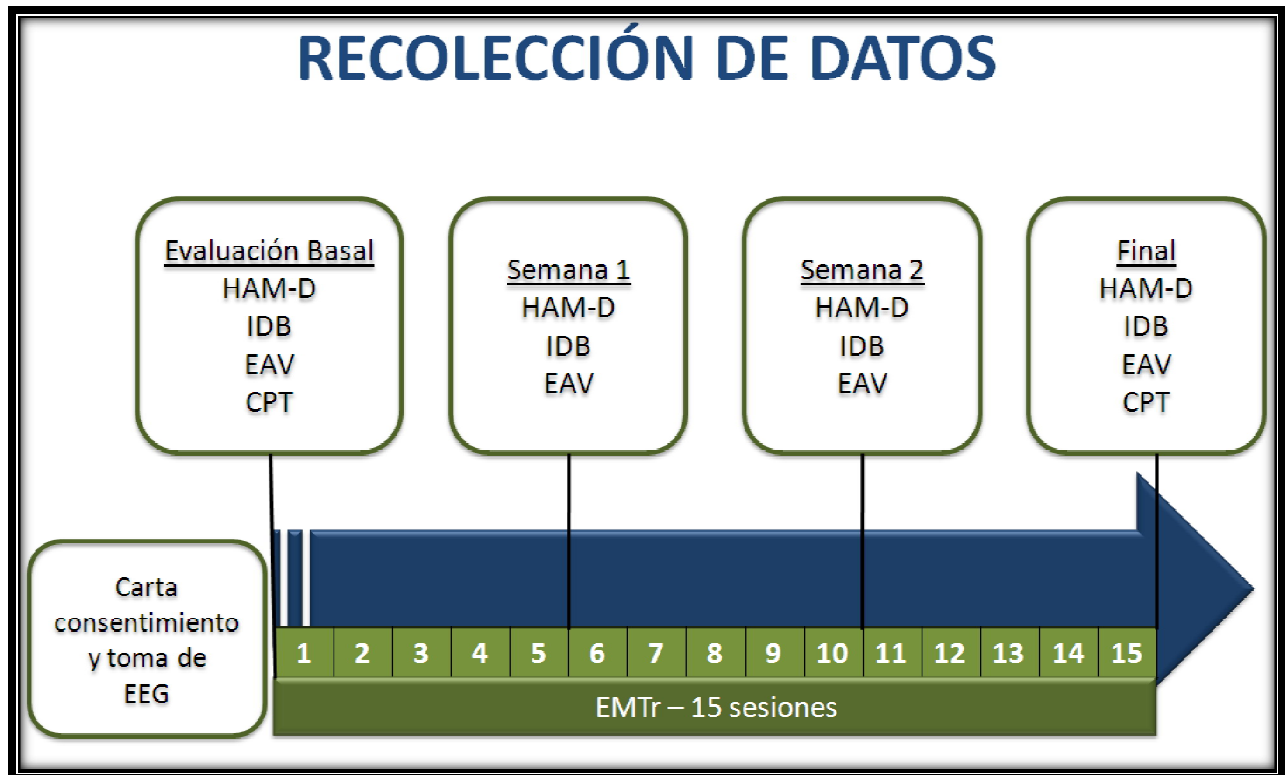
Se aprobó que los pacientes permanecieran con el tratamiento farmacológico antidepresivo que tuvieran al momento del ingreso al estudio (en caso de que lo tuvieran), pero no se permitió que hicieran cambios en las dosis durante las 3 semanas que duró el tratamiento con EMTr.

Se permitió que los pacientes que llevaban un manejo analgésico de manera constante permanecieran con los mismos medicamentos, pero que no modificaran las dosis que recibían durante las tres semanas que duró el estudio. Se registró de manera diaria el uso de analgésicos, con la finalidad de documentar el consumo semanal de los mismos. El uso de analgésicos durante el proceso del estudio no se restringió por motivos de ética médica. Se excluyó del estudio a pacientes que ingerían fármacos opiáceos con fines de analgesia.

No se consideró excluir a los pacientes que tuvieran alguna benzodiacepina en su manejo farmacológico. Esto debido a que la comorbilidad del TDM con los síntomas ansiosos es alta y la mayoría de los pacientes que acuden a recibir EMTr tienen algún fármaco de esta familia en su esquema. Aunque se sabe de las alteraciones que este grupo de medicamentos produce sobre el EEG, por motivos de ética, no se recomienda suspender su administración.

Adquisición 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 utilizó 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. Los registros se realizaron en un cuarto sono-amortiguado, con poca iluminación y aislado eléctricamente, y con el fin de evitar cambios en la actividad eléctrica cerebral debidos a los ritmos circadianos, todos los registros se realizaron entre las 9 y las 16 horas. La adquisición del EEG se realizó de 15-20 minutos de duración como mínimo, con el paciente con los ojos cerrados, relajado y sin moverse. En cada registro se realizó además una maniobra de hiperventilación de 3 minutos de duración. El análisis del EEG se realizó por dos neurofisiólogos electroencefalografistas expertos.



HAM-D: Escala de Hamilton para depresión, IDB: Inventario de depresión de Beck, EAV: Escala análogo visual, CPT: Cold pressor test, EEG: Electroencefalograma, EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva.

#### 7.4 Análisis estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra se realizaron con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas. Se compararon ambos grupos de tratamiento mediante la prueba de la  $X^2$  para variables categóricas y U de Mann Whitney para variables continuas. La puntuación obtenida con las diferentes escalas clinimétricas en las evaluaciones se comparó entre grupos mediante U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas mixto  $2 \times 4$ , en donde la variable independiente contó con 2 niveles (EMTr sobre CPFDL izquierda o derecha) y 4 evaluaciones en el tiempo para cada una de las mediciones clinimétricas HAM-D, IDB y EAV, comparándose con su valor basal respectivo.

Para la medición del umbral y la tolerancia al dolor por el CPT, se utilizó la prueba U de Mann Whitney con la finalidad de hacer comparaciones entre los grupos. Se compararon los datos intragrupo (basal vs final) por medio de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

El nivel de significancia estadística se fijó en una  $p \leq 0.05$  para todas las variables. El análisis estadístico se realizó con el software PASW Statistics 18.

## 8. RESULTADOS

### Flujo de pacientes

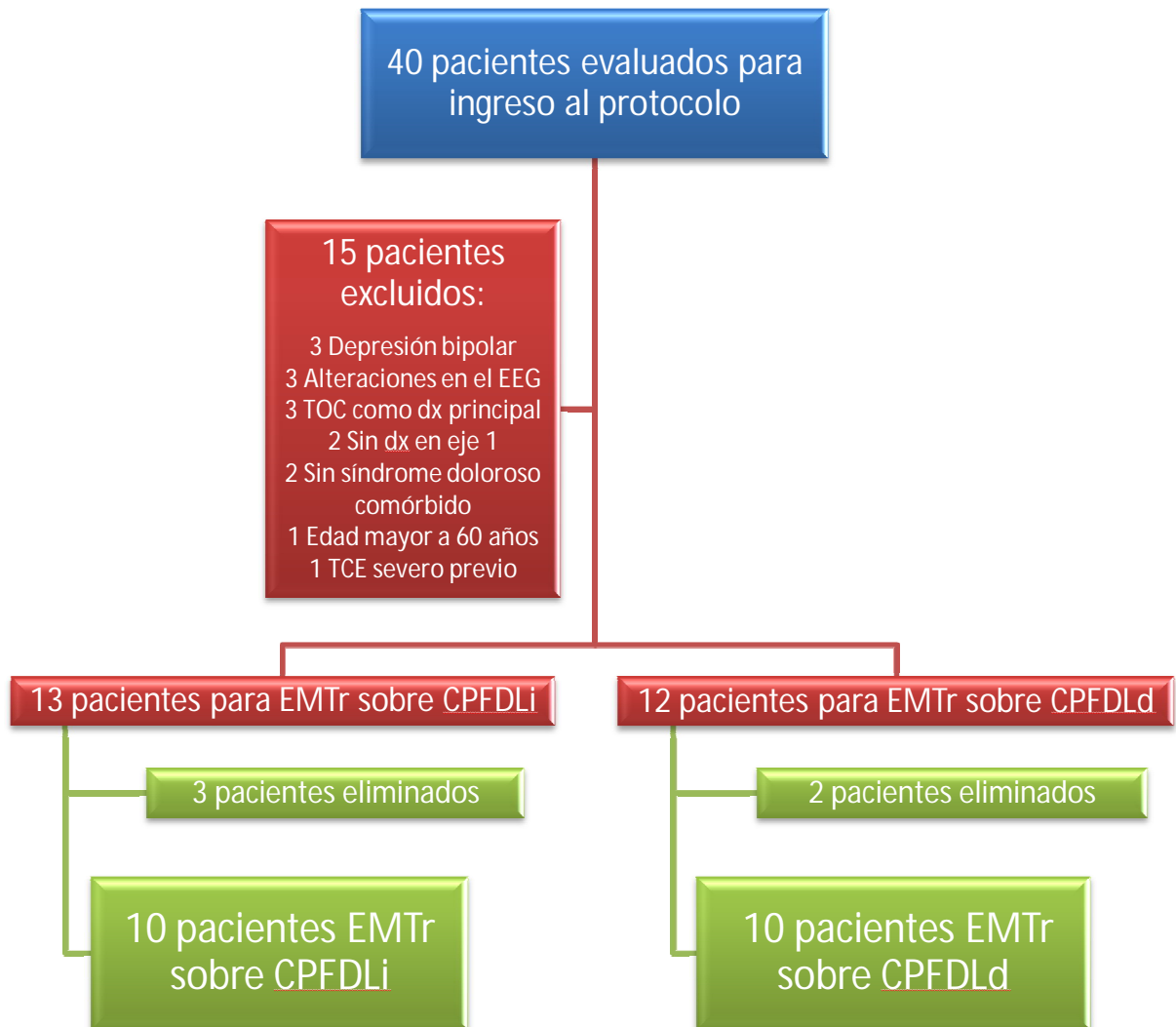
Se evaluaron 40 pacientes para considerar su probable ingreso al protocolo. Del total de pacientes entrevistados, 15 se excluyeron de acuerdo a los criterios mencionados previamente. Los motivos individuales de exclusión se presentan en la **figura 1**. Los 25 pacientes que se aceptaron para ingreso al estudio se aleatorizaron para recibir alguna de las 2 modalidades de EMTr:

- Grupo 1: EMTr sobre corteza prefrontal dorso lateral (CPFDL) izquierda, o
- Grupo 2: EMTr sobre corteza prefrontal dorso lateral (CPFDL) derecha

Cinco pacientes (tres del grupo de EMTr sobre CPFDL izquierda y dos del grupo de EMTr sobre CPFDL derecha) decidieron retirar su consentimiento informado y abandonar el estudio de manera voluntaria, uno de ellos en la sesión 11 de EMTr, otro en la sesión 5, otro en la sesión 2 y dos más previo al inicio de sus sesiones de estimulación. Finalmente, los grupos de estimulación se conformaron de 10 pacientes para cada uno de ellos (**figura 1**).



**Figura 1. Flujo de pacientes**



### **Características sociodemográficas**

Los 20 pacientes aceptados para el protocolo completaron todas las evaluaciones y todas las sesiones de EMTr, lo que representa el 100% de la muestra total que compromete el proyecto completo. El total de pacientes evaluados forman parte del servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría y cuentan con número de expediente. Del total de la muestra, el 30% (n=6) representa al género masculino y el 70% (n=14) al género femenino. La edad promedio de estos 20 pacientes fue de 39.55 años, con una desviación estándar de 13.06 y un rango de 20 a 59 años. El nivel de escolaridad de la muestra fue de 14.5 años. El 45% contaba con pareja al momento de la evaluación (casado/unión libre) y el 55% no la tenía (soltero/divorciado). Del total de la muestra, un 85% contaba con ocupación al momento de su

ingreso al estudio. Las características sociodemográficas separadas por grupo de EMTr se resumen en el **cuadro 1**, en donde se puede apreciar que no hubo diferencias significativas entre ellos.

**Cuadro 1. Características sociodemográficas.** Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar variables continuas y la prueba de  $\chi^2$  para variables categóricas.

Característica	CPFDLi	CPFDLd	Prueba estadística	Significancia
	(n= 10)	(n= 10)		
Género (femenino), n (%)	6 (60)	8 (80)	$\chi^2=0.95$ gl=1	p=0.32
Edad (años), media (DE)	36.8 (12.41)	42.3 (13.76)	U=35.5	p=0.28
Escolaridad (años), media (DE)	14.8 (1.93)	14.2 (3.33)	U=48.5	p=0.91
Ocupación (con ocupación), n (%)	8 (80)	9 (90)	$\chi^2=0.39$ gl=1	p=0.53
Estado Civil (con pareja), n (%)	4 (40)	5 (50)	$\chi^2=0.20$ gl=1	p=0.65

CPFDLi: Grupo que recibió EMTr sobre corteza prefrontal dorsolateral izquierda.

CPFDLd: Grupo que recibió EMTr sobre corteza prefrontal dorsolateral derecha.

### Características del trastorno depresivo mayor.

El 100% de los pacientes completaron todas las sesiones de EMTr y sus evaluaciones. Todos los pacientes cursaban un TDM como diagnóstico principal para su atención en el Instituto Nacional de Psiquiatría. Al evaluar la duración del TDM en los pacientes, se observó un promedio de 21 meses (DE 15.97). Nueve pacientes se encontraban tomando algún medicamento antidepresivo, tres pacientes se encontraban en tratamiento solo con benzodiacepinas y ocho pacientes no deseaban tomar tratamiento farmacológico. Las características clínicas de los pacientes separadas por grupo de EMTr, se describen en el **cuadro 2**.

**Cuadro 2. Características del trastorno depresivo mayor**  
**Grupo que recibió EMTr sobre CPFDL izquierda**

# Paciente	Dx cje 1	Meses con TDM	Tratamiento	Meses con el tx
1	TDM. TAG. Trastorno sexual (eyaculación precoz)	15	Duloxetina 60mg/día	10
2	TDM recurrente, actualmente moderado.	25	Citalopram 20mg/día	6
3	TDM recurrente, actualmente moderado	6	Clonazepam 0.5mg/día	6
4	TDM recurrente, actualmente moderado.	12	Sin tratamiento	-
5	TDM recurrente, actualmente moderado. TDAH.	35	Venlafaxina 150mg/día, Atomoxetina 60mg/día	4
6	TDM recurrente, actualmente moderado. Antecedente de TPEPT.	3	Paroxetina 20mg/día, Clonazepam 0.5mg/día	3
7	TDM recurrente, moderado. Dependencia a polisustancias en remisión total sostenida.	6	Sin tratamiento	-
8	TDM único, actualmente moderado.	10	Sin tratamiento	-
9	TDM recidivante, actualmente moderado.	36	Setralina 250mg/día, Clonazepam 1mg/día	8
10	TDM recurrente, episodio actual moderado.	6	Sin tratamiento	-

### Grupo que recibió EMTr sobre CPFDL derecha

# Paciente	Dx eje 1	Meses con TDM	Tratamiento	Meses con el tx
1	TDM recurrente, actualmente moderado. TAG.	24	Sin tratamiento	-
2	TDM recurrente, actualmente moderado.	12	Duloxetina 60mg/día	4
3	TDM. Trastorno de ansiedad no especificado. Antecedente de TANE 3	36	Lorazepam 3mg/día	2
4	TDM recurrente, actualmente moderado. TDAH.	5	Sin tratamiento	-
5	TDM recurrente, actualmente moderado.	3	Desvenlafaxina 50mg/día, Sertralina 50mg/día	3
6	TDM recurrente, actualmente moderado. TAG.	12	Sin tratamiento	-
7	TDM recidivante, actualmente moderado. TAG.	60	Sin tratamiento	-
8	TDM recurrente, actualmente moderado.	36	Venlafaxina 75mg/día, Clonazepam 2mg/día	3
9	TDM recurrente, actualmente moderado. Distimia de inicio temprano.	36	Fluoxetina 40mg/día	36
10	TDM recidivante, moderado. Dependencia a cocaína en remisión total sostenida.	36	Clonazepam 1mg/día	24

TDM: Trastorno depresivo mayor. TAG: Trastorno de ansiedad generalizada. TDAH: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. TPEPT: Trastorno por estrés post traumático. TANE 3: Trastorno de la alimentación no especificado tipo 3.

Buscando a los pacientes con depresión moderada, se consideraron a los pacientes con puntuaciones en la HAM-D mayores a 18 y menores a 30, encontrando al 80% de la muestra actual (n=16) con una puntuación media en la evaluación basal de 23.87 (DE 3.54). Considerando el punto de corte de 30 para depresión severa se encontró al 20% del resto de la muestra (n=4) con una media en puntuación basal de 32.75 (DE 3.59).

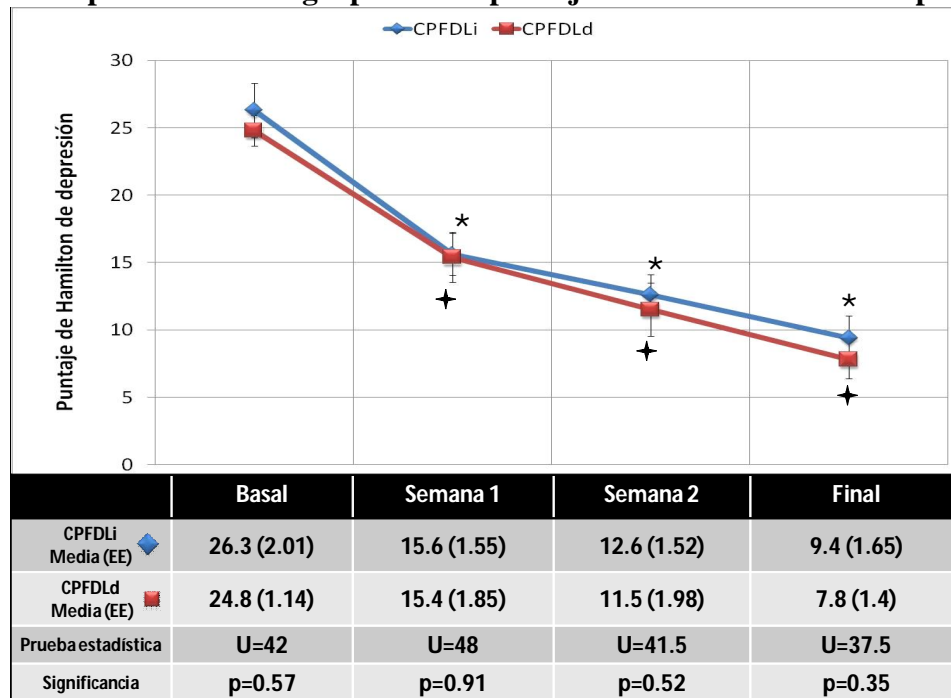
Comparando entre grupos los meses que se encontraban deprimidos los pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre ellos (**cuadro 3**). De igual manera, considerando a los pacientes que incluían algún fármaco antidepresivo en su esquema de tratamiento, se compararon ambos grupos sin encontrar diferencias al respecto.

**Cuadro 3. Comparación de las características del trastorno depresivo mayor.** Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para variables continuas y la prueba  $\chi^2$  para variables categóricas.

Característica	CPFDLi	CPFDLd	Prueba estadística	Significancia
	(n= 10)	(n= 10)		
Meses con depresión: Media (DE)	15 (12.29)	26 (18.02)	U=32.5	p=0.19
Con tratamiento antidepresivo: n (%)	5 (50)	4 (40)	$\chi^2=0.20$ gl=1	p=0.65

Todos los pacientes fueron evaluados por medio de la HAM-D con la finalidad de conocer las características del episodio depresivo por el cual cursaban. Se aplicó una evaluación basal y posteriormente una cada 5 sesiones de EMTr, hasta completar un total de 4 mediciones en el tiempo (1 basal y 3 subsecuentes). Al evaluar la variable “respuesta antidepresiva”, definida previamente como la disminución del 50% o más de la calificación basal de la HAM-D, se observó que ambos grupos de pacientes lograron esta reducción al finalizar las primeras 10 sesiones de EMTr (**figura 2**).

**Figura 2. Comparación de los grupos en los puntajes de la escala Hamilton para depresión.**



Comparaciones intra grupo: \*p<0.05 (grupo CPFDLi), †p<0.05 (grupo CPFDLd).

Se realizó la evaluación inter grupos para la HAM-D por medio de la prueba U de Mann Whitney, encontrando que no existían diferencias significativas entre las medias de los grupos (**figura 2**). Posteriormente, para la evaluación intra grupo, se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas por grupo para calcular la disminución en los puntajes de la HAM-D a lo largo de las evaluaciones, encontrando diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos para las evaluaciones de la semana 1, semana 2 y final, cuando se comparaban con su evaluación basal respectiva (**cuadro 4**). En la **Figura 2** se resaltan las diferencias intra grupo que alcanzaron significancia estadística.

**Cuadro 4. Comparación intra grupos de los puntajes de la escala Hamilton para depresión**

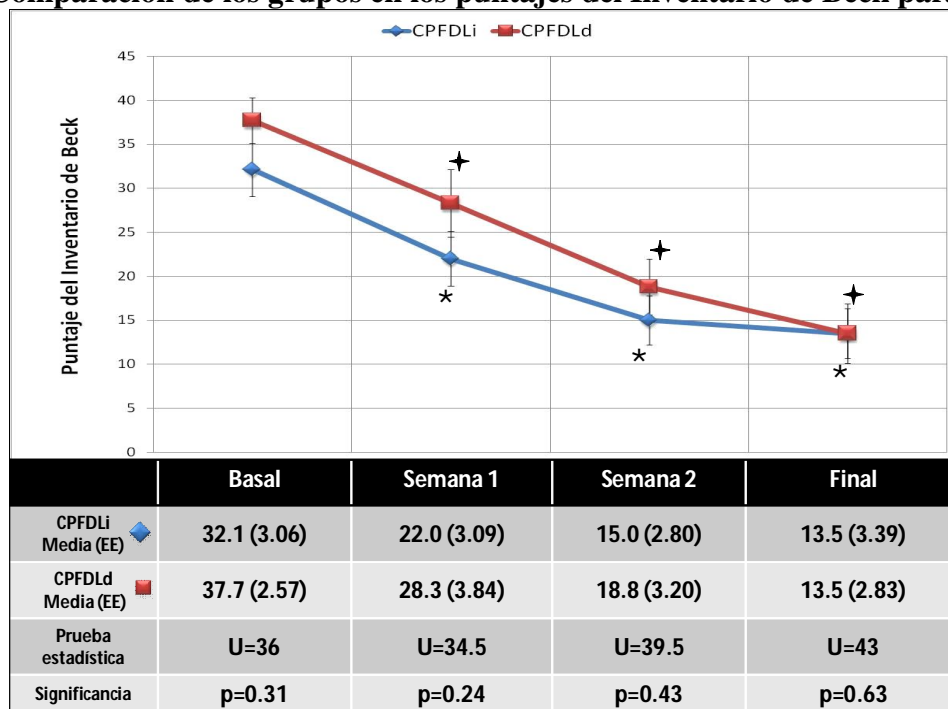
Grupo CPFDLi (n=10)				Grupo CPFDLd (n=10)			
	F	p	Tamaño del efecto ( $\eta^2$ parcial)		F	p	Tamaño del efecto ( $\eta^2$ parcial)
Semana 1	28.615	.000	0.761	Semana 1	40.907	.000	0.820
Semana 2	34.750	.000	0.794	Semana 2	76.502	.000	0.895
Semana 3	38.894	.000	0.812	Semana 3	107.479	.000	0.923

Se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas haciendo contraste con la evaluación basal respectiva.

A todos los pacientes se les pidió que contestaran el IDB con la finalidad de conocer la percepción que cada paciente tenía respecto al episodio depresivo que cursaba. Se aplicó una evaluación basal y posteriormente cada 5 sesiones de EMTr, hasta completar un total de 4 mediciones en el tiempo (1 basal y 3 subsecuentes).

Se realizó la evaluación inter grupos para la IDB por medio de la prueba U de Mann Whitney, encontrando que no existían diferencias significativas entre las medias de los grupos (**figura 3**).

**Figura 3. Comparación de los grupos en los puntajes del Inventario de Beck para depresión**



Comparaciones intra grupo: \*  $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLi), ✦  $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLd).

Posteriormente, para la evaluación intra grupo, se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas por grupo para calcular la disminución en los puntajes del IDB a lo largo de las evaluaciones, encontrando diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos para las evaluaciones de la semana 1, semana 2 y final, cuando se comparaban con su evaluación basal respectiva (**cuadro 5**). En la **Figura 3** se resaltan las diferencias intra grupo que alcanzaron significancia estadística.

**Cuadro 5. Comparación intra grupos de los puntajes de Inventario de Beck para depresión.**

Grupo CPFDLi (n=10)				Grupo CPFDLd (n=10)			
	F	p	Tamaño del efecto ( $\eta^2$ parcial)		F	p	Tamaño del efecto ( $\eta^2$ parcial)
<b>Semana 1</b>	21.917	.001	.709	<b>Semana 1</b>	6.771	.029	.429
<b>Semana 2</b>	42.114	.000	.824	<b>Semana 2</b>	53.501	.000	.856
<b>Semana 3</b>	29.198	.000	.764	<b>Semana 3</b>	74.278	.000	.892

Se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas haciendo contraste con la evaluación basal respectiva.

### Características del dolor

Todos los pacientes presentaban una queja subjetiva de dolor que había iniciado posterior al episodio depresivo y que cursaba como un síntoma o como un síndrome doloroso comórbido. Las quejas subjetivas de dolor más frecuentes fueron la cefalea tensional o los síndromes dolorosos asociados a la columna vertebral (p.ej. cervicalgia, dorsalgia, etc.). En el **cuadro 6** se describen de manera individual las características de las quejas subjetivas de dolor así como otras comorbilidades no psiquiátricas asociadas.

**Cuadro 6. Características de la queja subjetiva de dolor y otras comorbilidades.**  
Grupo que recibió EMTr sobre CPFDL izquierda

# Paciente	Queja subjetiva de dolor	Evolución	Dx comórbido	Tratamiento
1	Cefalea tensional	1 año	HAS	metoprolol 25mg/día
2	Cefalea tensional, lumbalgia	1 año	Ninguno	Ninguno
3	Cervicalgia	6 meses	Ninguno	Ninguno
4	Cefalea tensional	3 meses	Ninguno	Ninguno
5	Cefalea tensional	1 año	Ninguno	Ninguno
6	Cefalea tensional	3 meses	Endometriosis	Etinilestradiol / Drospirenona 0.3mg/3mg
7	Lumbalgia	6 meses	Ninguno	Ninguno
8	Cefalea tensional	10 meses	Ninguno	Ninguno
9	Cefalea tensional	36 meses	Ninguno	Ninguno
10	Cefalea tensional	6 meses	Ninguno	Ninguno

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

**Grupo que recibió EMTr sobre CPFDL derecha**

# Paciente	Queja subjetiva de dolor	Evolución	Dx comórbido	Tratamiento
1	Cefalea tensional, lumbalgia	1 año	Ninguno	Ninguno
2	Cefalea tensional, dolor articular	6 meses	Ninguno	Ninguno
3	Cefalea tensional	1 año	Acne	Isotretinoína 10mg/día (6 meses)
4	Cefalea tensional	5 meses	Ninguno	Ninguno
5	Cervicalgia, lumbalgia	3 meses	Hipotiroidismo	Levotiroxina 100mcg/día
6	Cefalea tensional	12 meses	Ninguno	Ninguno
7	Gastritis, cefalea tensional	60 meses	EAP	Omeprazol 20mg/día
8	Cefalea tensional	12 meses	Ninguno	Ninguno
9	Gastritis, SII	36 meses	Hipotiroidismo/SII	Levotiroxina 100mcg/día, trimebutina 400mg/día
10	Cefalea tensional	12 meses	Ninguno	Ninguno

SII: Síndrome de intestino irritable.

Todos los pacientes fueron evaluados diariamente durante las tres semanas de estimulación, ya que se les entrevista para detectar molestias asociadas a la EMTr y registrar el consumo diario de medicamentos. Los datos de los analgésicos utilizados por los pacientes durante las sesiones de EMTr están registrados en el **cuadro 7**.

**Cuadro 7. Características de los analgésicos utilizados durante las sesiones de EMTr.**

**Grupo que recibió EMTr sobre CPFDL izquierda**

# Paciente	Toma de analgésicos durante las sesiones de EMTr
1	Ninguno
2	Ninguno
3	Ninguno
4	Tomó 10mg de ketorolaco el día de la 5ª sesión
5	Tomó 1gr de ácido acetil salicílico el día de la 8ª sesión
6	Ninguno
7	Ninguno
8	Tomó 500mg de paracetamol el día de la 6ª sesión
9	Tomó 500mg de paracetamol el día de la 1ª, 3ª, 6ª, 7ª, 9ª y 13ª sesión
10	Ninguno

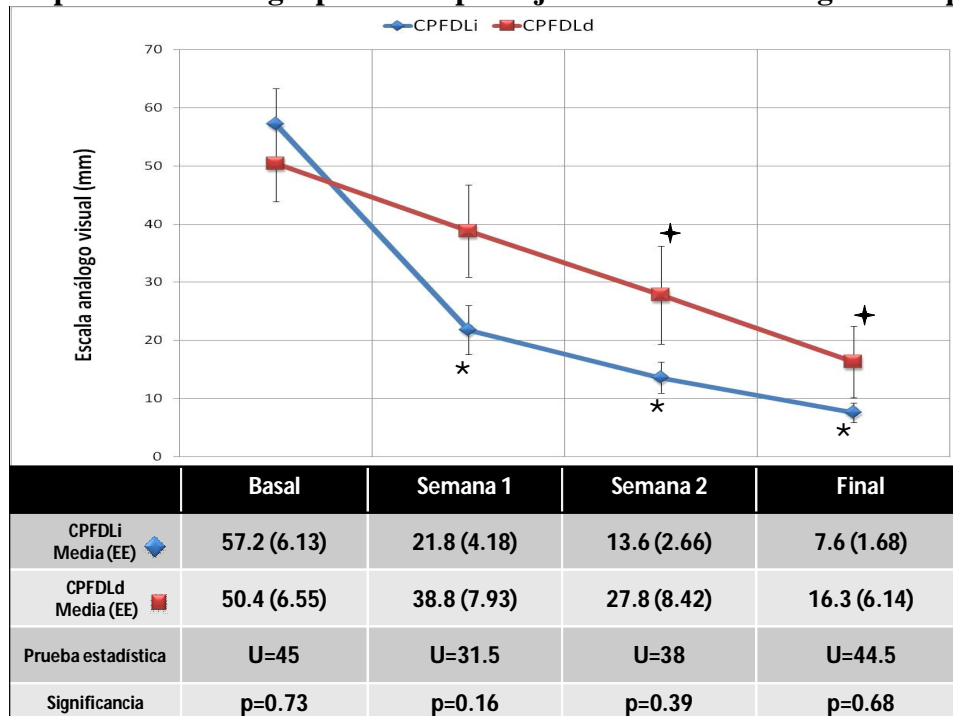
**Grupo que recibió EMTr sobre CPFDL derecha**

# Paciente	Toma de analgésicos durante las sesiones de EMTr
1	Tomó 1.5gr de paracetamol el día de la 5ª sesión
2	Ninguno
3	Ninguno
4	Tomó 1gr de paracetamol el día de la 2ª y 3ª sesión
5	Ninguno
6	Ninguno
7	Tomó 500mg de paracetamol el día de la 6ª y 11ª sesión
8	Ninguno
9	Tomó 400mg de ibuprofeno el día de la 5ª y 6ª sesión
10	Tomó 500mg de paracetamol el día de la 5ª y 8ª sesión

Para evaluar la intensidad de la queja subjetiva de dolor se aplicó a cada paciente una EAV de manera basal y posteriormente cada 5 sesiones de EMTr, hasta completar un total de 4 mediciones en el tiempo (1 basal y 3 subsecuentes).

Se realizó la evaluación inter grupos para la EAV por medio de la prueba U de Mann Whitney, encontrando que no existían diferencias significativas entre las medias de los grupos (**figura 4**).

**Figura 4. Comparación de los grupos en los puntajes de la escala análogo visual para dolor.**



Comparaciones intra grupo: \* $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLi), † $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLd).

Ambos grupos de pacientes presentaron una disminución de la intensidad del síndrome doloroso medido en milímetros con la EAV. Finalmente, para la evaluación intra grupo, se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas por grupo para calcular la disminución en los puntajes de la EAV a lo largo de las evaluaciones, encontrando diferencias estadísticamente significativas para el grupo que recibía EMTr sobre CPFDL izquierda desde la Semana 1 con respecto a su media basal. El grupo que recibía EMTr sobre CPFDL derecha presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto a su media basal hasta la Semana 2 (**cuadro 8**). En la **Figura 4** se resaltan las diferencias intra grupo que alcanzaron significancia estadística



**Cuadro 8. Comparación intra grupos de los puntajes de la escala análogo visual para dolor.**

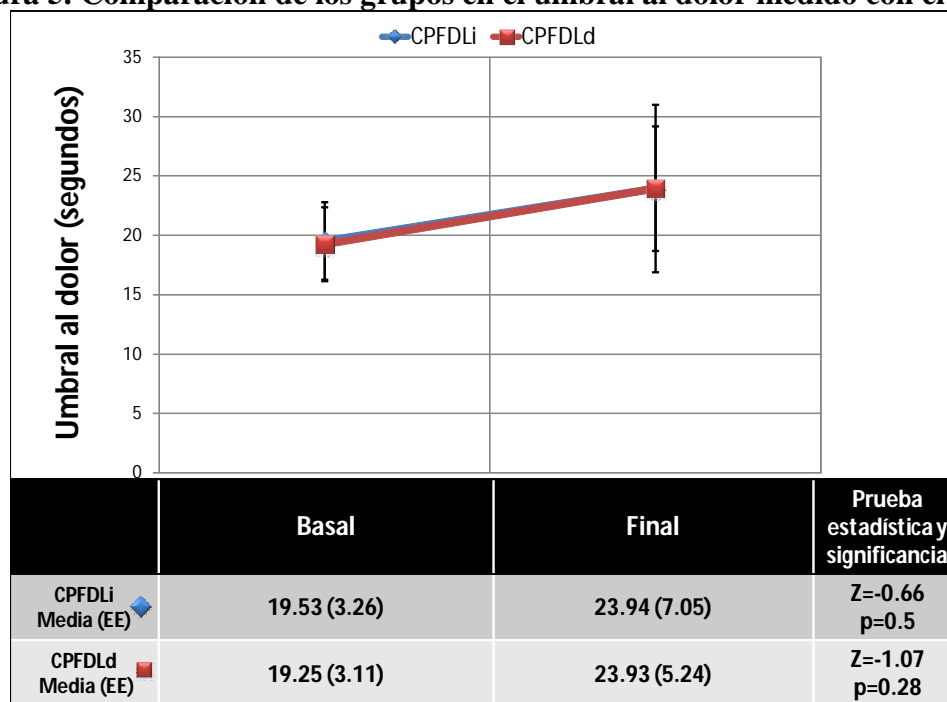
Grupo CPFDLi (n=10)				Grupo CPFDLd (n=10)			
	F	p	Tamaño del efecto ( $\eta^2$ parcial)		F	p	Tamaño del efecto ( $\eta^2$ parcial)
Semana 1	23.243	.001	.721	Semana 1	1.031	.337	.103
Semana 2	39.435	.000	.814	Semana 2	5.247	.048	.368
Semana 3	58.818	.000	.867	Semana 3	12.159	.007	.575

Se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas haciendo contraste con la evaluación basal respectiva.

Finalmente, se evaluó el componente sensitivo y emocional del dolor por medio por el umbral y la tolerancia a la prueba CPT respectivamente. Se aplicó a cada paciente la prueba CPT solamente en dos ocasiones, antes del inicio de las sesiones de EMTr y posteriormente al finalizar el total de ellas.

Al analizar el umbral al dolor, se utilizó la prueba U de Mann Whitney con la finalidad de hacer comparaciones inter grupo, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Posteriormente, se compararon los datos intra grupo (basal vs final) por medio de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, en donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (**figura 5**).

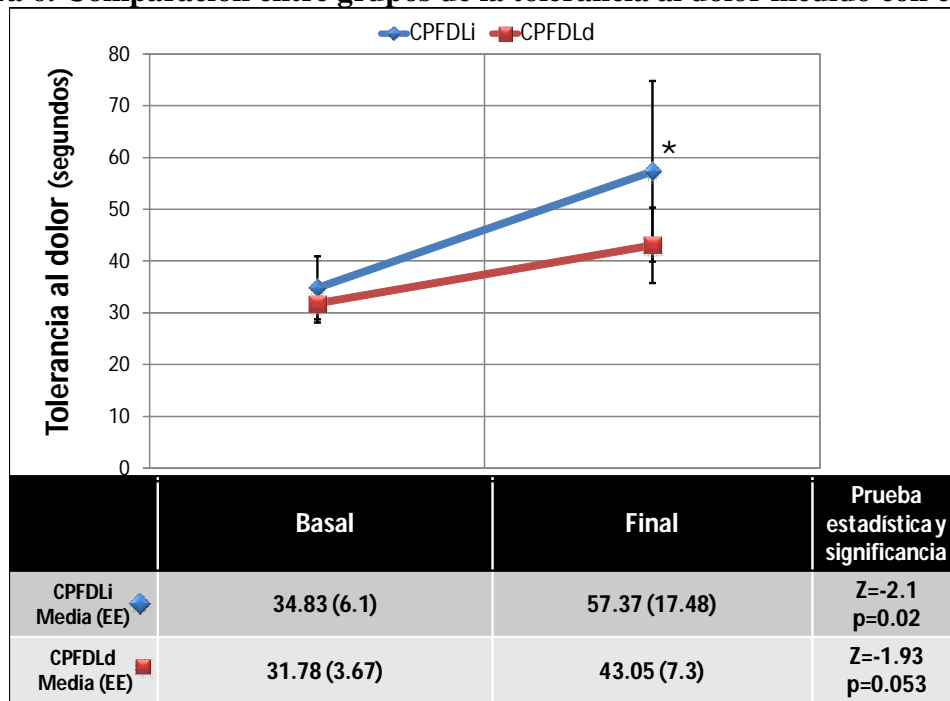
**Figura 5. Comparación de los grupos en el umbral al dolor medido con el CPT.**



Comparaciones intra grupo: \* $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLi), † $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLd).

Al evaluar la tolerancia al dolor, se utilizó la prueba U de Mann Whitney con la finalidad de hacer comparaciones inter grupos, sin lograr encontrar diferencias estadísticamente significativas. Por último, se compararon los datos intra grupo (basal vs final) por medio de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, en donde se encontró que el grupo que había recibido EMTr sobre la CPFDL izquierda presentaba significancia estadística al comparar sus dos mediciones ( $Z=-2.1$ ,  $p=0.02$ ). Por otro lado, el grupo que había recibido EMTr sobre la CPFDL derecha presentó una tendencia al incremento en la tolerancia al dolor, aunque no alcanzó significancia estadística ( $Z=-1.93$ ,  $p=0.053$ ) (Figura 6).

**Figura 6. Comparación entre grupos de la tolerancia al dolor medido con el CPT.**



Comparaciones intra grupo: \* $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLi), † $p \leq 0.05$  (grupo CPFDLd).

## 9. DISCUSIÓN

La muestra de pacientes analizada en este proyecto se puede considerar representativa de la población que se intenta estudiar, ya que acorde a lo descrito en la literatura universal, el TDM se encuentra dos veces más frecuente en mujeres que en varones.<sup>65</sup> En el caso de nuestro estudio se encontró que el 70% de la muestra estaba representada por el género femenino. De igual manera se sabe que el TDM tiene mayores tasas de presentación en la población que se encuentra en la tercera o cuarta década de la vida<sup>66</sup>, como observamos en nuestra muestra total, que presenta una edad promedio de 39.55 años, con una desviación estándar de 13.06 y un rango que iba de los 20 a los 59 años. Al evaluar la duración del TDM en todos los pacientes, se observó un promedio de 21 meses con una desviación estándar de 15.97 (mayor al 20% de la media), lo que habla de la heterogeneidad que presenta nuestra muestra en cuanto a la duración del episodio depresivo.

Como ya se había descrito en estudios previos<sup>37,38</sup>, la respuesta antidepressiva fue muy similar entre los dos grupos de EMTr, ya fuera que el individuo recibiera EMTr sobre la CPFDL izquierda o sobre la CPFDL derecha. Todos los pacientes fueron evaluados en cuatro ocasiones durante el estudio para conocer la intensidad de los síntomas depresivos. Se realizó una evaluación basal y 3 subsecuentes, encontrando puntajes similares en la Escala de Hamilton para Depresión y el Inventario de Beck para depresión entre los dos grupos a lo largo de las evaluaciones. En todo momento se trató de que la persona que evaluara al paciente fuera ciego al grupo de estimulación al cual pertenecía (CPFDLi y CPFDLd). Ambos grupos de pacientes lograron la respuesta antidepressiva (disminución del 50% o más en la calificación basal de la escala de Hamilton para depresión) para la segunda semana de sesiones de estimulación.

En la literatura acerca del uso de EMTr para depresión aun se continúan aplicando frecuencias más altas a las utilizadas en nuestro estudio, llegando a encontrar ensayos clínicos que utilizan frecuencias hasta de 10 o 20 Hz.<sup>67-69</sup> Consideramos que las frecuencias utilizadas por nuestro grupo de investigación, 5Hz sobre CPFDL izquierda y 1Hz sobre CPFDL derecha, han demostrado tener eficacia para el tratamiento de un episodio depresivo en pacientes con trastornos del ánimo. Se sabe que la frecuencia de cefalea como evento adverso y el riesgo de inducir convulsiones aumentan en la medida que incrementa la frecuencia de estimulación, por lo

que utilizar frecuencias más bajas, como las usadas en el presente estudio, podría minimizar los riesgos y las molestias para el paciente bajo estimulación.

Evaluando los síndromes dolorosos comórbidos, encontramos lo ya reportado en la literatura: los pacientes que buscan atención por un episodio depresivo frecuentemente presentan una queja física de dolor, ya sea que se trate de un síntoma o bien, un síndrome doloroso.<sup>16,17</sup> Es frecuente que esta comorbilidad provoque mayor disfunción en el individuo y que una entidad empeore a la otra. Aunque la mayoría de los pacientes que estudiamos presentaban algún tipo de cefalea o un síndrome doloroso asociado a la columna vertebral, la muestra estudiada en nuestro proyecto se conformaba de síndromes dolorosos muy heterogéneos, como frecuentemente se describe en otros artículos donde se analiza el efecto de la EMTr sobre el dolor.<sup>41</sup> Durante las sesiones de EMTr se permitió que los pacientes ingirieran cualquier fármaco con fines de analgesia. El registro diario de la administración de estos medicamentos pudo evidenciar que en ambos grupos se presentó un consumo variable; aunque la gran mayoría de los pacientes no ingirió analgésicos después de la 10ma sesión de EMTr, lo que habla a favor del efecto antiálgico logrado con la EMTr.

Las evaluaciones semanales con la escala análogo visual nos permitieron observar que los dos grupos de pacientes presentaron una disminución progresiva de la intensidad del síndrome doloroso asociado. En el grupo que recibía EMTr sobre la CPFDL izquierda la disminución en la intensidad del síndrome doloroso fue evidente desde la primera evaluación, al final de las primeras cinco sesiones de estimulación. Es de llamar la atención que a pesar de que la respuesta antidepressiva se logró hasta la segunda evaluación (después de la décima sesión), al final de la primera semana de estimulación ya había una disminución importante en la intensidad del dolor en este grupo de pacientes. Por otro lado, los pacientes que recibieron EMTr sobre la CPFDL derecha, presentaron una caída más lenta en la medición de la intensidad del dolor, comparados con el grupo opuesto. Al compararse con su dato basal, se logró una disminución estadísticamente significativa hasta la segunda semana. Para la evaluación final, los pacientes con EMTr sobre la CPFDL derecha, presentaron una media mayor en la intensidad del dolor al compararlos con el grupo opuesto.

Estos hallazgos nos dan pie a dos supuestos. Por un lado, el hecho de aplicar EMTr sobre CPFDL, que es un área distinta a las que habitualmente se utilizan para el manejo del dolor (corteza motora primaria, corteza parietal contralateral o corteza medial frontal), sugiere un mecanismo de acción distinto a los ya descritos en la literatura.<sup>41,70</sup> Por otro lado, la respuesta antiálgica que se encontró entre los dos grupos de pacientes nos lleva a pensar que las diferencias en la velocidad de respuesta, pudiera estar dada por mecanismos distintos proporcionados por las frecuencias de EMTr utilizadas. Se ha descrito que la EMTr a frecuencias altas (>1Hz) proporciona un efecto excitatorio sobre el área estimulada, a diferencia de lo encontrado con la EMTr a frecuencias bajas (= o <1Hz) en donde el efecto se cree que es predominantemente inhibitorio.<sup>71</sup> Lo anterior podría explicar en parte, porque los dos grupos de EMTr que presentaron una respuesta antidepressiva casi idéntica, difirieron en la velocidad de respuesta antiálgica a lo largo del tiempo. Como se había definido previamente<sup>47</sup>, el efecto antiálgico logrado con la EMTr cuando se aplica sobre la CPFDL izquierda, podría estar dado por la activación del sistema opioide. Por otro lado, se conoce la capacidad antiálgica de la EMTr aplicada sobre la CPFDL derecha<sup>43</sup>, aunque en el presente estudio, la diferencia en la velocidad de respuesta observada entre los grupos, nos lleva a suponer que el efecto antiálgico logrado con la EMTr aplicada sobre la CPFDL derecha implica un sistema distinto al ya mencionado de su contraparte izquierda.

Al evaluar el dolor con el CPT, se corroboró en un inicio lo que ya se conocía por estudios previos: el aspecto sensitivo (umbral) no se modifica con la EMTr.<sup>43</sup> Esto se explica por el hecho de que el componente sensitivo del dolor está dado por la estimulación de los receptores periféricos y por la regulación de la corteza sensitiva primaria y secundaria, áreas que no sufren modificación por esta técnica de estimulación. Por otro lado, los cambios observados en el aspecto emocional del dolor con el CPT confirman lo comentado con anterioridad, en donde la tolerancia al dolor se modifica posterior a las sesiones de EMTr, lo que explicaría porque la intensidad del síndrome doloroso va disminuyendo a lo largo de las semanas.

Sugerimos que al estimular de manera focal la CPFDL, se estimulan de manera indirecta áreas asociadas a la misma. Como ya se describió, un área que presenta conexiones importantes con la CPFDL es la parte anterior de la corteza del cíngulo, en particular la porción del cíngulo subgenual.<sup>12</sup> Al estimular de manera indirecta esta área se obtendrían dos resultados:

1.- Disminuir los síntomas depresivos del paciente, ya que se ha descrito que mediante la EMTr se provoca un aumento en la función de la CPFDL y esto disminuye la actividad en el cíngulo subgenual, cambios opuestos a los observados durante un episodio depresivo.<sup>64</sup>

2.- Al lograr una disminución en la actividad de la corteza del cíngulo anterior, se obtendría un resultado similar al provocado con la ablación de esta área (cingulotomía), modificando el componente afectivo del dolor.<sup>2,72</sup> Si esta hipótesis fuera cierta, estaríamos modificando una parte del dolor, su componente emocional; y sería importante evaluar si posteriormente se modifican de manera indirecta los aspectos de memoria, de aprendizaje y de cognición relacionados a él, así como la disfunción que provoca en el paciente.

El componente somático del dolor en el episodio depresivo mayor es un factor de relevancia que se evidenció en nuestro estudio. Como ya se había descrito, las quejas subjetivas de dolor son frecuentes dentro de los pacientes que cursan con un TDM, aunque de manera general, estas quejas son de características muy distintas entre ellos.<sup>16,17</sup> Al comparar los individuos de nuestro estudio, se observó una alta heterogeneidad entre las características de cada cuadro doloroso. La manera particular en que cada persona experimenta la sensación dolorosa, está dada por los componentes intrínsecos del mismo (sensitivo, afectivo, cognitivo, volitivo, conductual y cultural), que son factores que proporcionan la variabilidad observada entre la muestra.<sup>73</sup> En nuestro estudio, las características sensitivas (intensidad) y afectivas (tolerancia) del dolor, medidas en los pacientes, presentaron características heterogéneas entre ellos.

A pesar de que el trastorno depresivo mayor y los síndromes dolorosos asociados evaluados representan entidades separadas dentro de las distintas clasificaciones de enfermedades que nos rigen, actualmente se sabe que la comorbilidad de estas dos patologías es muy alta, llegando al punto de cuestionar si se trata de una sola entidad.<sup>1</sup> Se sabe de la relación bidireccional que existe entre estas dos patologías, por lo que observar al dolor como parte del episodio depresivo, cambiaría drásticamente la manera de diagnosticar y tratar a los pacientes que sufran esta comorbilidad.

Por un lado, actualmente el dolor no está considerado un criterio para llegar al diagnóstico del TDM, aunque es evidente la alta frecuencia con la que se presentan de manera comórbida. Se sabe que el dolor, considerado como síntoma o síndrome, presenta un predominio universal en las quejas que refieren los pacientes con un TDM que acuden a consulta en un primer nivel de atención. El dolor experimentado, en muchos casos, gobierna el cuadro clínico de un TDM, por lo que el diagnóstico podría permanecer sin identificarse por meses o incluso años.

De igual manera, el considerar al síndrome doloroso como parte del episodio depresivo, el tratamiento se encaminaría a utilizar estrategias terapéuticas que modificaran ambas entidades, ya que medicamentos enfocados a una sola patología, tendrían menor porcentaje de éxito. Se sabe que el tratamiento para alguna de las dos patologías, modificaría invariablemente el desenlace de la otra, por lo que es de gran relevancia indagar detenidamente acerca del orden de aparición del trastorno depresivo mayor y del dolor, con la finalidad de establecer la causalidad entre ambos.

## **10. LIMITACIONES**

Una de las limitaciones del trabajo que se presenta consistió en el pequeño número de muestra que se pudo recabar. El hecho de el sujeto bajo EMTr tenía que acudir de manera diaria a la Institución por 3 semanas, el número de pacientes que se pueden estimular al día, así como los múltiples criterios de selección, pudieron ser factores para el reducido número de muestra.

El seguimiento que se les dio a los pacientes fue durante las tres semanas que duró la EMTr. Los datos clínicos de depresión y de dolor fueron recabados durante esta ventana temporal. No es posible saber si las características clínicas sufren modificaciones semanas o meses después de terminada esta técnica de neuromodulación.

Se incluyeron solamente pacientes con quejas subjetivas de dolor que hubieran iniciado posterior al episodio depresivo, excluyendo del estudio a los pacientes con síndromes dolorosos crónicos. Sería interesante observar la respuesta que proporciona la EMTr en pacientes con un episodio depresivo mayor y un síndrome doloroso crónico asociado.

## 11. CONCLUSIONES

El TDM se caracteriza por ser un trastorno que se presenta frecuentemente de manera comórbida, y entre los síntomas somáticos del TDM, el dolor físico es un dato muy frecuente. Este estudio demuestra que la EMTr aplicada a frecuencias altas (5Hz) sobre la CPFDL izquierda y a frecuencias bajas (1Hz) sobre CPFDL derecha, tiene un efecto antidepresivo y antiálgico efectivo para los pacientes con esta comorbilidad. Cuando se aplica la EMTr a frecuencias altas (5Hz) sobre la CPFDL izquierda, se logra elevar el umbral de la tolerancia al dolor, modificando el componente emocional del mismo.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leo R. Clinical Manual of Pain Management in Psychiatry. First Edit. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2007.
2. Sotres-Bayon F, Pellicer F. Papel del sistema mesolímbico dopaminérgico en el componente afectivo del dolor crónico. *Salud Mental* 2000;23(1):23–9.
3. Woolf CJ. Review series introduction What is this thing called pain ? *The Journal of Clinical Investigation* 2010;120(11):3742–4.
4. Klossika I, Flor H, Kamping S, et al. Emotional modulation of pain: a clinical perspective. *Pain* [Internet] 2006 [cited 2012 Mar 6];124(3):264–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934927>
5. Kavaliers M. Evolutionary and Comparative Aspects of Nociception. *Brain Research Bulletin* 1988;21(18):923–31.
6. Hurley RA, Hayman LA, Taber KH, Stevens FL. Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(2):120–5.
7. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory Assessment of Regional Analgesia in Humans. *Anesthesiology* 2000;93(6):1517–30.
8. Wolf S, Hardy J. Studies in pain. Observations on pain due to local cooling and on factors involved in the “cold pressor” effect. *J Clin Invest* 1941;20(5):521–33.
9. von Baeyer CL, Piira T, Chambers CT, Trapanotto M, Zeltzer LK. Guidelines for the cold pressor task as an experimental pain stimulus for use with children. *The journal of pain* [Internet] 2005 [cited 2012 Mar 10];6(4):218–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820909>



10. Pichot P, López-ibor JJ. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4ta Edició. Barcelona: MASSON, S.A.; 1995.
11. Belló M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México* 2005;47:4–11.
12. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological psychiatry* [Internet] 2011 [cited 2012 Dec 2];69(4):301–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145043>
13. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological psychiatry* [Internet] 2011 [cited 2012 Dec 2];69(4):301–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145043>
14. Guinjoan SM, Mayberg HS, Costanzo EY, et al. Asymmetrical contribution of brain structures to treatment-resistant depression as illustrated by effects of right subgenual cingulum stimulation. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* [Internet] 2010;22(3):265–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686133>
15. Hasin D, Goodwin R, Stinson F, Grant B. Epidemiology of Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1097 – 1106.
16. Stahl S. Does Depression Hurt? *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):273–4.
17. Carr DB. Pain in Depression—Depression in Pain. *Pain Clinical Updates* 2003;XI(5):70–3.
18. Jensen TS. Pathophysiology of pain: from theory to clinical evidence. *European Journal of Pain Supplements* 2008;2:13–7.
19. Keogh E, McCracken L, Eccleston C. Gender moderates the association between depression and disability in chronic pain patients. *Eur J Pain* 2006;10:413–22.
20. D'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Societé Biologique* 1896;:450–1.
21. Beer B, Pollacsek A. Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde. *Klinische Wochenzeitschrift* 1902;15:108–9.
22. Barker A, Jalinous R, Freeston H. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;325(8437):1106–7.
23. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice

and research. *Clinical neurophysiology* [Internet] 2009 [cited 2012 Mar 1];120(12):2008–39. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3260536&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

24. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial Magnetic Stimulation Applications in Neuropsychiatry. 1999;(April):300–11.
25. Gershon Ari, Dannon Pinhas, Grunhaus Leon. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835–45.
26. Keck M, Sillaber I, Ebner K. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000;12:3713– 3720.
27. Keck M, Welt T, Mueller M. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacol* 2002;43:101– 109.
28. Griskova I, Höppner J, Ruksenas O, Dapsys K. Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina* [Internet] 2006;42(10):798–804. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090978>
29. Souery D, Papakostas G, Trivedi M. Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2006;(6):16–22.
30. George M, Wassermann E, Williams W. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853–6.
31. Berman R, Narasimhan M, Sanacora G. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:332–7.
32. George MS, Nahas Z, Molloy M, et al. A Controlled Trial of Daily Left Prefrontal Cortex TMS for Treating Depression. *Society of Biological Psychiatry* 2000;48:962–70.
33. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg O. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:324–31.
34. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry research* [Internet] 1999;88(3):163–71. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622338>

35. George M, Belmaker R. Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry. First Edit. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2007.
36. Triggs WJ, Ricciuti N, Ward HE, et al. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry research* [Internet] 2010 [cited 2012 Apr 26];178(3):467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643486>
37. Fitzgerald P, Brown T, Marston N, Daskalakis J, de Castella A, Kulkarni J. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. A Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1002–8.
38. García-anaya M, González-olvera J, Ricardo-garcell J, et al. Clinical and electrophysiological effect of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Salud Mental* 2011;34(4):291–9.
39. Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *Journal of affective disorders* [Internet] 2005 [cited 2012 Apr 3];88(3):255–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139895>
40. Lefaucheur J-P, Antal A, Ahdab R, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain stimulation* [Internet] 2008 [cited 2012 Mar 17];1(4):337–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633392>
41. Lefaucheur J. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin* 2006;36(3):117 – 24.
42. Leo R, Latif T. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Experimentally Induced and Chronic Neuropathic Pain: A Review. *The Journal of Pain* 2007;8:453–9.
43. Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Fresán A, Gómez-Martín D, Méndez-Núñez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain research Cognitive brain research* [Internet] 2005 [cited 2012 Apr 24];25(1):153–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15935625>
44. Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:252.
45. Töpper R, Foltys H, Meister IG, Sparing R, Boroojerdi B. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clinical Neurophysiology* [Internet] 2003 [cited 2012 Mar 1];114(8):1521–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245703001172>

46. Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, et al. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *The journal of headache and pain* [Internet] 2011 [cited 2012 Apr 25];12(2):185–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3072504&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Taylor JJ, Borckardt JJ, George MS. Endogenous opioids mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. *Pain* [Internet] 2012 [cited 2013 Jan 18];153(6):1219–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3530383&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* [Internet] 2011 [cited 2012 Apr 25];152(2):320–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146300>
49. Bobes J, Portilla M, Bascarán M, Sáiz P, Bousoño M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 3a Edición. Ars Medica; 2004.
50. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56–62.
51. Bech P. Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression. A tribute to Max Hamilton. *Psychotherapy and psychosomatics* [Internet] 2009 [cited 2012 Dec 26];78(4):202–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401620>
52. Trajković G, Starčević V, Latas M, et al. Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: a meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry research* [Internet] 2011 [cited 2013 Jan 18];189(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276619>
53. Beck A, Ward C, Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561–71.
54. Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561–71.
55. Beck A, Steer R, Garbin M. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory, Twenty-five years of evaluation. *Clin Psych Review* 1988;8:77–100.
56. Lara-Muñoz C, De Leon SP, Feinstein AR, Puente A, Wells CK. Comparison of three rating scales for measuring subjective phenomena in clinical research. I. Use of experimentally controlled auditory stimuli. *Archives of medical research* [Internet] 2004;35(1):43–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036799>

57. Leon SPD, Lara-munoz C, Feinstein R, Wells CK. A Comparison of Three Rating Scales for Measuring Subjective Phenomena in Clinical Research . II . Use of Experimentally Controlled Visual Stimuli. *Archives of medical research* 2004;35:157–62.
58. Aitken R. Measurement of Feelings Using Visual Analogue Scales. *Proc roy Soc Med* 1969;62:17–21.
59. Ohnhaus E, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain* 1975;1:379–84.
60. Zealley A, Aitken R. Measurement of mood. *Proc roy Soc Med* 1969;62:21–4.
61. Goodman JE, McGrath PJ. Mothers' modeling influences children's pain during a cold pressor task. *Pain* [Internet] 2003 [cited 2012 Apr 26];104(3):559–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304395903000903>
62. Hodes RL, Howland EW, Lightfoot N, Cleeland CS. The effects of distraction on responses to cold pressor pain. *Pain* [Internet] 1990;41(1):109–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2352758>
63. Fitzgerald PB, Daskalakis J. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimulation* [Internet] 2012;5(3):287–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.006>
64. Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological psychiatry* [Internet] 2012 [cited 2012 Oct 26];72(7):595–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658708>
65. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* [Internet] 2012 [cited 2012 Oct 31];379(9820):1045–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3397431&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Kessler R, Angermeyer M, Anthony J, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007;6:168–76.
67. Miniussi C, Bonato C, Bignotti S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* [Internet] 2005 [cited 2012 Apr 26];116(5):1062–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826846>

68. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Experimental neurology* [Internet] 2009 [cited 2012 Apr 6];219(1):2–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409383>
69. Stern W, Tormos JM, Press D, Pearlman C, Pascual-leone A. Antidepressant Effects of High and Low Frequency Magnetic Stimulation to the Dorsolateral Prefrontal Cortex: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2007;19(2):179–86.
70. Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* [Internet] 2009 [cited 2012 Apr 26];10(12):1205–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464959>
71. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical neurophysiology* [Internet] 2006 [cited 2012 Nov 2];117(12):2584–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890483>
72. Coffeen U, Simón K, Mercado F, et al. Procesamiento central del dolor neuropático : una aproximación integrativa. *Salud Mental* 2012;35(5):367–74.
73. Díaz JL, Augusto D. La identidad del dolor: ¿lesión, congoja, lamento o neuromatriz? *Salud Mental* 2005;28(2):13–32.

## 13. ANEXOS

### 13.1 Consentimiento Informado

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO

#### LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA COMO TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO: Aspectos clínicos, electrofisiológicos, conductuales, cognitivos electroencefalográficos, genéticos relacionados.

#### Estudio del efecto de la lateralidad en la EMTr:

- **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 embarazarse.

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.

- **Eventos adversos**

Es importante que en caso de presentar cualquier evento no esperado (malestares, molestias o enfermedades) en el tiempo que dure este estudio, se las comunique al médico cuanto antes.

Todos los eventos adversos relacionados o no con este tratamiento serán registrados y reportados al comité de ética de este instituto.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. Entiendo que no existe garantía alguna de que mi condición va a mejorar. Los 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 con la Dra. María García Anaya (tel. 41605346) o el Dr. Jorge González Olvera (41605349).

\_\_\_\_\_  
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

### **ADDENDUM A LA CARTA DE CONSENTIMIENTO**

#### **- Evaluación de percepción al dolor**

Como parte de esta investigación y con el objetivo de evaluar los cambios en la percepción al dolor, se le solicita su participación en la aplicación de una prueba para evaluar su percepción al dolor antes y después del tratamiento. Se trata de una prueba segura, sin riesgos de producir lesión alguna y es la forma más ampliamente utilizada en el mundo con estos fines. Después de la prueba, usted puede sufrir una molestia pasajera, pero sin producirle daño alguno.

Su participación en esta evaluación es completamente voluntaria y en caso de no aceptar, el tratamiento, las evaluaciones y su atención en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de La Fuente" no se verán afectadas de forma alguna. De igual manera si desea retirarse del estudio en cualquier momento, su atención en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de La Fuente" no sufrirá perjuicio alguno.

Esta prueba se lleva a cabo de la siguiente manera:

- 1.- Introducir su mano izquierda hasta el codo en un recipiente con agua fría que se encuentra a 10° C.
- 2.- Notificará el momento en el que le sea molesto.
- 3.- Retirá libremente su mano del recipiente cuando considere que la temperatura del agua es molesta para usted.

La prueba tiene una duración máxima de 3 minutos y, posterior a la misma, usted puede realizar sus actividades diarias de manera habitual.

#### **- A quien contactar**

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con el Dr. José Antonio Jasso Molina (tel. 4160-5352) o con el Dr. Jorge Julio González Olvera (tel. 4160-5349).

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador

## 13.2 Escala de Depresión 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). Cardiovascular: (palpitaciones, jaquecas). Respiratorio: (hiperventilación, suspiros). Aumento en la frecuencia urinaria, diaforesis.

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 pesantez 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. Absorto en su propio cuerpo

2. Preocupación por su salud

3. Quejas frecuentes, peticiones de ayuda constantes, etc.

4. Delirios hipocondriacos

**16. PÉRDIDA 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:** ( \_\_\_\_\_ )

### 13.3 Inventario de Depresión de Beck

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

Este cuestionario cuenta con 21 grupos de enunciados. Después de leer cuidadosamente los cuatro enunciados correspondientes a cada grupo, marque el número (0, 1, 2 o 3) que se encuentre junto al enunciado de cada grupo 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.

<b>1.-</b>	<b>0</b>	No me siento triste.
	<b>1</b>	Me siento triste.
	<b>2</b>	Me siento triste todo el tiempo.
	<b>3</b>	Me siento tan triste o infeliz que no puedo soportarlo.
<b>2.-</b>	<b>0</b>	No me encuentro particularmente desanimado con respecto a mi futuro.
	<b>1</b>	Me siento más desanimado que antes con respecto a mi futuro.
	<b>2</b>	No espero que las cosas me resulten bien.
	<b>3</b>	Siento que mi futuro no tiene esperanza y que seguirá empeorando.
<b>3.-</b>	<b>0</b>	No me siento como un fracasado.
	<b>1</b>	Siento que he fracasado más de lo que debería.
	<b>2</b>	Cuando veo mi vida hacia atrás, lo único que puedo ver son muchos fracasos.
	<b>3</b>	Siento que como persona soy un fracaso total.
<b>4.-</b>	<b>0</b>	Obtengo tanto placer como siempre de las cosas que me gustan.
	<b>1</b>	No disfruto tanto de las cosas como antes.
	<b>2</b>	Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
	<b>3</b>	Siento que como persona soy un fracaso total.
<b>5.-</b>	<b>0</b>	No me siento particularmente culpable.
	<b>1</b>	Me siento culpable con respecto a muchas cosas que he hecho o debía hacer.
	<b>2</b>	Me siento bastante culpable casi todo el tiempo.
	<b>3</b>	Me siento culpable todo el tiempo.
<b>6.-</b>	<b>0</b>	No siento que esté siendo castigado.
	<b>1</b>	Siento que tal vez seré castigado.
	<b>2</b>	Espero ser castigado.
	<b>3</b>	Siento que estoy siendo castigado.
<b>7.-</b>	<b>0</b>	Me siento igual que siempre acerca de mi mismo.
	<b>1</b>	He perdido confianza en mi mismo.
	<b>2</b>	Estoy desilusionado de mi.



	<b>3</b>	No me agrado.
<b>8.-</b>	<b>0</b>	No me critico ni me culpo más de lo usual.
	<b>1</b>	Soy más crítico de mi mismo de lo que solía ser.
	<b>2</b>	Me critico por todas mis fallas y errores.
	<b>3</b>	Me culpo por todo lo malo que sucede.
<b>9.-</b>	<b>0</b>	No tengo ningún pensamiento acerca de matarme.
	<b>1</b>	Tengo pensamientos acerca de matarme, pero no los llevaría a cabo.
	<b>2</b>	Me gustaría matarme.
	<b>3</b>	Me mataría si tuviera la oportunidad.
<b>10.-</b>	<b>0</b>	No lloro más de lo usual.
	<b>1</b>	Ahora lloro más que antes.
	<b>2</b>	Ahora lloro por cualquier cosa.
	<b>3</b>	Siento ganas de llorar pero no puedo.
<b>11.-</b>	<b>0</b>	No me siento más tenso que lo usual.
	<b>1</b>	Me siento más inquieto o tenso que lo usual.
	<b>2</b>	Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta trabajo quedarme quieto.
	<b>3</b>	Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar moviéndome o haciendo algo constantemente.
<b>12.-</b>	<b>0</b>	No he perdido interés en otras personas o actividades.
	<b>1</b>	Ahora me encuentro menos interesado que antes en otras personas o actividades.
	<b>2</b>	He perdido la mayor parte de mi interés en otras personas o actividades.
	<b>3</b>	Me resulta difícil interesarme en cualquier cosa.
<b>13.-</b>	<b>0</b>	Puedo tomar decisiones casi tan bien como siempre.
	<b>1</b>	Me resulta más difícil tomar decisiones ahora que antes.
	<b>2</b>	Ahora tengo mucho mayor dificultad para tomar decisiones que antes.
	<b>3</b>	Me cuesta trabajo tomar cualquier decisión.
<b>14.-</b>	<b>0</b>	Me siento devaluado.
	<b>1</b>	No me siento tan valioso o útil como antes.
	<b>2</b>	Me siento menos valioso comparado con otros.
	<b>3</b>	Me siento francamente devaluado.
<b>15.-</b>	<b>0</b>	Tengo tanta energía como siempre.
	<b>1</b>	Tengo menos energía de la que solía tener.
	<b>2</b>	No tengo suficiente energía para hacer gran cosa.
	<b>3</b>	No tengo suficiente energía para hacer nada.
<b>16.-</b>	<b>0</b>	No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.

	<b>1a</b>	Duermo más de lo usual.
	<b>1b</b>	Duermo menos de lo usual.
	<b>2a</b>	Duermo mucho más de lo usual.
	<b>2b</b>	Duermo mucho menos de lo usual.
	<b>3a</b>	Duermo la mayor parte del día.
	<b>3b</b>	Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no me puedo volver a dormir.
<b>17.-</b>	<b>0</b>	No estoy más irritable de lo usual.
	<b>1</b>	Estoy más irritable de lo usual.
	<b>2</b>	Estoy mucho más irritable de lo usual.
	<b>3</b>	Estoy irritable todo el tiempo.
<b>18.-</b>	<b>0</b>	No he sentido ningún cambio en mi apetito.
	<b>1a</b>	Mi apetito es menor que lo usual.
	<b>1b</b>	Mi apetito es mayor que lo usual.
	<b>2a</b>	Mi apetito es mucho menor que antes.
	<b>2b</b>	Mi apetito es mucho mayor que antes.
	<b>3a</b>	No tengo nada de apetito.
	<b>3b</b>	Tengo ganas de comer todo el tiempo.
<b>19.-</b>	<b>0</b>	Puedo concentrarme tan bien como siempre.
	<b>1</b>	No puedo concentrarme tan bien como siempre.
	<b>2</b>	Me resulta difícil concentrarme en algo durante mucho tiempo.
	<b>3</b>	No puedo concentrarme en nada.
<b>20.-</b>	<b>0</b>	No estoy más cansado o fatigado que lo usual.
	<b>1</b>	Me canso o fatigo más fácilmente que antes.
	<b>2</b>	Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer cosas que solía hacer.
	<b>3</b>	Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayor parte de las cosas que solía hacer.
<b>21.-</b>	<b>0</b>	No he notado ningún cambio reciente en mi interés en el sexo.
	<b>1</b>	Me encuentro menos interesado en el sexo que antes.
	<b>2</b>	Me encuentro mucho menos interesado en el sexo ahora.
	<b>3</b>	He perdido completamente el interés en el sexo.
		Total: (_____)

**13.4 Escala Análogo Visual**



### 13.5 Hoja de Registro Diario

#### **ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL** **Hoja de registro diario**

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

Exp. \_\_\_\_\_

Proyecto: \_\_\_\_\_



PAGINA NUM. \_\_\_\_\_ REGION(ES) ESTIMULADAS:

Corteza Prefrontal Izquierda, región dorsolateral: \_\_

Corteza Prefrontal Derecha, región dorsolateral: \_\_

Otra \_\_\_\_\_

Sesión Num.	Fecha	Día de la semana	Umbral Motor (A/ $\mu$ s)	Intensidad aplicada (A/ $\mu$ s) o % UM	Trenes aplicados (paloteo)	Observaciones

MEDICAMENTOS QUE RECIBE:

- A) \_\_\_\_\_
- B) \_\_\_\_\_
- C) \_\_\_\_\_