



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

Facultad de Medicina

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE BASE DEL ELECTROENCEFALOGRAMA Y LOS NIVELES SÉRICOS DE LA INTERLEUCINA 6 SOBRE EL EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA EN EL TRANSTORNO DEPRESIVO MAYOR”**

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de:

Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

**Presenta:**

Lic. Psicología. Gerardo Trejo Cruz

**Dirigido por:**

Dr. Julián Valeriano Reyes López

Dr. Julian Valeriano Reyes López  
Presidente

  
Firma

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez  
Secretario

  
Firma

Dr. Nicolás Camacho Calderón  
Vocal

  
Firma

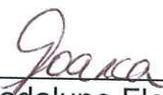
Dra. Josefina Ricardo Garcell  
Suplente

  
Firma

Dr. Sarael Alcauter Solórzano  
Suplente

  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dr. Javier Ávila Morales  
Director Facultad de Medicina UAQ

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña  
Directora de Investigación y Posgrado  
UAQ

Centro Universitario  
Querétaro, Qro  
Diciembre 2017

## RESUMEN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) afecta a 350 millones de personas a nivel mundial. Se ha relacionado los síntomas del TDM con alteraciones en la actividad del electroencefalograma (EEG) y el aumento de factores inflamatorios como la Interleucina 6 (IL-6). La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica de neuromodulación eficaz en el tratamiento de TDM al aplicarse sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli); sin embargo se ha explorado a la Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm) como otro posible blanco anatómico. Por otra parte la aplicación de EMTr a 5Hz ha probado tener la misma efectividad terapéutica que frecuencias de 10 y 20Hz, no obstante no existen estudios actuales que hayan abordado el uso de esta frecuencia en CPFdm. **Metodología.** Se evaluaron un total de 50 sujetos e ingresaron 26 al estudio (18 mujeres y 8 hombres). Los sujetos fueron evaluados clínicamente con las escalas de Depresión y Ansiedad. Se realizaron análisis de EEG para evaluar la actividad de base y la medición de IL-6 se llevó a cabo mediante la técnica de ELISA. Se aleatorizaron en dos grupos a los sujetos (CPFdli y CPFdm), y recibieron EMTr por tres semanas. **Resultados.** Se observaron disminución de los puntajes para ambos grupos de estimulación en las escalas clinimétricas CPFdli HAM-D ( $32.07 \pm 5.18$  vs  $11.69 \pm 9.95$ ); HAM-A ( $29.46 \pm 8.10$  vs  $12.92 \pm 9.65$ ); MADRS ( $35.46 \pm 9.17$  vs  $13.92 \pm 11.60$ ); IDB ( $26.38 \pm 18.39$  vs  $15.92 \pm 16.90$ ). CPFdm: ( $31.53 \pm 5.29$  vs  $12.09 \pm 10.31$ ), HAM-A ( $32.07 \pm 7.94$  vs  $12.30 \pm 9.40$ ), MADRS ( $35.07 \pm 9.82$  vs  $9.72 \pm 8.77$ ), IDB ( $31 \pm 19.54$  vs  $15.18 \pm 16.35$ ). Ambos grupos presentaron diferencias significativas ( $^{***}p < 0.0005$ ) Los valores de IL-6 obtenidos fueron los siguientes CPFdli: ( $2.53 \pm 1.96$  vs  $2.04 \pm 2.10$ ). CPFdm: ( $1.26 \pm 0.36$  vs  $2.34 \pm 1.84$ ). Ninguno de los grupos presentó diferencia significativa ( $p = ns$ ) **Conclusiones.** Aunque no existen cambios significativos en el EEG y los niveles séricos de la IL-6, es necesario realizar evaluaciones más a fondo para encontrar una correlación para la respuesta antidepressiva de la EMTr. Sin embargo, ambas formas de estimulación demuestran diferencias significativas en la disminución de la sintomatología del trastorno.

**(Palabras clave:** Trastorno Depresivo Mayor, Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva, Electroencefalograma, Interleucina 6).

## SUMMARY.

Major Depressive Disorder (MDD) affects 350 million people worldwide. The MDD symptoms have been related to alterations in the activity of electroencephalogram (EEG) and the increase of inflammatory factors such as Interleukin 6 (IL-6). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is an effective neuromodulation technique for the treatment of MDD when applied to the left Dorsolateral Prefrontal Cortex (ldlPFC); however, Dorsomedial Prefrontal Cortex (dmPFC) has been explored as another possible anatomical target. On the other hand, the application of rTMS at 5Hz has proven the same therapeutic effectiveness as frequencies of 10 and 20Hz, however there are no current studies that have addressed the use of this frequency in dmPFC. **Methodology.** A total of 50 subjects were evaluated and 26 were admitted to the study (18 women and 8 men). The subjects were evaluated clinically with the Depression and Anxiety Scales. EEG analyzes were performed to evaluate the base activity and the measurement of IL-6 was carried out using the ELISA technique. The subjects were randomized into two groups (ldlPFC and dmPFC), and received rTMS for three weeks. **Results.** Decreased scores were observed for both stimulation groups on the clinimetric scales ldlPFC HAM-D ( $32.07 \pm 5.18$  vs  $11.69 \pm 9.95$ ); HAM-A ( $29.46 \pm 8.10$  vs  $12.92 \pm 9.65$ ); MADRS ( $35.46 \pm 9.17$  vs  $13.92 \pm 11.60$ ); IDB ( $26.38 \pm 18.39$  vs  $15.92 \pm 16.90$ ). dmPFC: ( $31.53 \pm 5.29$  vs  $12.09 \pm 10.31$ ), HAM-A ( $32.07 \pm 7.94$  vs  $12.30 \pm 9.40$ ), MADRS ( $35.07 \pm 9.82$  vs  $9.72 \pm 8.77$ ), IDB ( $31 \pm 19.54$  vs  $15.18 \pm 16.35$ ). Both groups presented significant differences ( $***p < 0.0005$ ). The values of IL-6 obtained were as follows ldlPFC: ( $2.53 \pm 1.96$  vs  $2.04 \pm 2.10$ ). dmPFC: ( $1.26 \pm 0.36$  vs  $2.34 \pm 1.84$ ). None of the groups presented significant differences. **Conclusions.** Although there are no significant changes in the EEG and serum levels of IL-6, further evaluation is necessary to find a correlation for the rTMS antidepressant response. However, both forms of stimulation show significant differences in the decrease of the symptomatology of the disorder.

**(Key words:** Major Depressive Disorder, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Interleukin 6, Electroencephalogram).

*A todos aquellos que promueven la salud mental mediante el método científico.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer al Consejo Nacional de Ciencia e Investigación (CONACyT) por el financiamiento de este proyecto de investigación.

A la Clínica del Sistema Nervioso y sus integrantes: Dr. Adrián E. Muñoz, Mtra Lorena Martínez, Dra. Brenda Ayala, Mtra. Adriana Arellano, Mtra. Lorena García Noguez, Dra. Daniela Zamorano, LBT. Fernanda Córdoba, por el apoyo recibido, así como el apoyo otorgado por el Coordinador de la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo Dr. Hebert Luis Hernández Montiel, que con su orientación, las enseñanzas impartidas en el aula se lograron aportes significativos a la mejora en la escritura de este proyecto de investigación, de igual manera por el aporte con las instalaciones y el equipo necesario para realizar esta misma.

A mi Director de Tesis Dr. Julian V. Reyes López por la confianza y la invitación a formar parte de su grupo de investigación así como los conocimientos que tomé de Ud., a mi Comité Tutoral, por el tiempo, la paciencia y el conocimiento otorgado que cada uno a su manera tuvo a bien compartirme, un agradecimiento muy especial para ustedes, Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez, Dr. René F. Rodríguez Valdés, Dr. Sarael Alcauter Solórzano y Dra. Josefina Ricardo Garcell.

A mis compañeros de la Maestría Elías, Sheini, Armando, Beatriz, en especial a mi amiga Ana Hernández por su amistad, confianza apoyo, conocimientos, momentos de amistad a través de los cuales sin duda hicieron posible una estancia amena en el curso de este posgrado y de la cual obtuve nuevas perspectivas y nuevos aprendizajes a través de estos dos años.

A mis compañeros y amigos del equipo de EMTr en especial a Alethia Brunner, gracias por la confianza, la amistad, los consejos, las pláticas que sin duda me hicieron saber que no solamente cuento con una gran amiga sino con una gran coequipera para poder trabajar en aquello que me apasiona. De igual manera agradezco a mi estimado amigo Dr. Arturo García por los conocimientos, la paciencia, y la gran amistad que sin duda fue creciendo y que sé que puedo contar de manera especial.

A mis padres Félix y Paty por siempre fomentar mi crecimiento, el mejor legado que siempre me han dejado es el siempre mejorar a mí mismo y la pasión por lo que haga, a mi hermano Marco Arturo por siempre escucharme, darme apoyo y siempre una perspectiva que me ha ayudado a crecer, a mis segundos padres Jorge Y Refugio, por enriquecer mi perspectiva con otra visión, con una gran familia y con las palabras exactas cuando lo necesitaba y por darme a la mejor mujer que he conocido, Georgina, porque en estos dos años has caminado conmigo sin miedo, segura, orgullosa y llena de amor hacia nosotros, por lo que este camino aunque difícil sé que al final de todas las dificultades y a través de ellas te tenía conmigo siempre, gracias por creer y confiar en mí, por hacerme ver más allá de lo que yo quería ver. Te amo.

Y gracias por aquellos profesionales de la salud, a los pacientes, a aquellos que buscan dar una mejor perspectiva de la salud mental.

# TABLA DE CONTENIDOS

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>1</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>1</b>
2.1 Definición del problema.....	1
2.2 Antecedentes.....	1
2.3 Justificación.....	19
2.4 Hipótesis.....	19
2.5 Objetivo general.....	20
2.6 Objetivos específicos.....	20
<b>CAPÍTULO 3. METODOLOGIA</b> .....	<b>21</b>
<b>Diseño</b> .....	<b>21</b>
3.1 Definición del universo.....	21
3.2 Tamaño de la muestra.....	21
3.3 Definición de las unidades de observación.....	22
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>22</b>
3.4 Definición del grupo control.....	22
3.5 Criterios de inclusión.....	22
3.6 Criterios de exclusión.....	23
3.7 Criterios de eliminación.....	23
3.8 Definición de variables y unidades de medida.....	24
3.9 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	27
3.10 Prueba piloto.....	29
3.11 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	29
<b>CAPITULO 4</b> .....	<b>35</b>
<b>Análisis de los resultados</b> .....	<b>35</b>
4.1 Características de la muestra.....	36
4.2 Evaluación de síntomas depresivos y de ansiedad.....	37
4.3 Puntajes en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D).....	38
4.4 Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).....	39
4.5 Inventario de Depresión de Beck (IDB).....	40
4.6 Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A).....	41
4.7 Disminución de sintomatología significativa durante el curso del TDM en los sujetos estimulados con EMTr.....	42
4.8 Tratamiento farmacológico.....	46
4.9 Análisis de Electroencefalograma.....	48
4.10 Interleucina 6 (IL-6).....	51
<b>CAPITULO 5</b> .....	<b>54</b>

<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>54</b>
<b>CAPITULO 6 .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>56</b>
<b>CAPITULO 7 .....</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografía. ....</b>	<b>57</b>
<b>CAPÍTULO 8. ....</b>	<b>65</b>
<b>APENDICE .....</b>	<b>65</b>
<b>Organización de la investigación.....</b>	<b>65</b>
8.1 Programa de trabajo.....	65
8.2 Recursos materiales.....	67
8.3 Presupuesto.....	69
8.4 Difusión.....	70
<b>CAPÍTULO 9. ....</b>	<b>71</b>
<b>Datos de identificación.....</b>	<b>71</b>
9.1 Datos de identificación.....	71
9.2 Datos de los investigadores.....	71
9.3 De la investigación.....	72
<b>CAPÍTULO 10. ....</b>	<b>73</b>
<b>Anexos. ....</b>	<b>73</b>
10.1 Carta de consentimiento informado para pacientes.....	73
10.2 Historia clínica.....	77
10.3 Pruebas Clinimétricas.....	80
10.3.5 Certificado de National Institutes of Health.....	89



## INTRODUCCIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) afecta a un porcentaje considerable de la población nacional (17-20%) en una proporción de 2-1 en las mujeres con respecto a los hombres (OMS., 2017). Evidencia científica señala que existe incremento de la actividad en las ondas alfa en pacientes depresivos, con lo cual se sugiere el empleo de herramientas como el Electroencefalograma (EEG) como un instrumento de predicción de respuesta al tratamiento (Olbritch et al., 2017). Por otra parte y de manera reciente se ha buscado integrar aspectos de la respuesta inmune durante el curso del TDM ya que la activación de las vías inflamatorias dentro del cerebro contribuye en la disminución de factores como soporte neurotrófico, la alteración y la liberación de recaptura de glutamato, estrés oxidativo y la pérdida de elementos gliales, de igual manera puede observarse dentro de estos hallazgos que los pacientes con aumento en citocinas proinflamatorias muestran más probabilidad de presentar resistencia al tratamiento, y que su inhibición en vías de señalización podrían aumentar su respuesta (Loesi Fescu,D.,2011). En pacientes depresivos se observa que en sangre periférica el aumento de citocinas inflamatorias que acceden al cerebro, interaccionan con esferas fisiopatológicas relacionadas a la depresión, incluido el metabolismo de los neurotransmisores, su función endocrina y plasticidad neural (Andrew H et al., 2009). Acorde a la literatura científica se cree que la activación de las vías inflamatorias dentro del cerebro contribuye a la disminución del soporte neurotrófico y las alteraciones de la liberación y recapturación de glutamato. Los factores relacionados con el TDM son multivariados, y en algunos casos su relación con la EMTr son escasos o inexistentes lo cual se busca integrar otras perspectivas que ayuden a mejorar la eficacia de la respuesta en el tratamiento y la mejora de la calidad de vida del paciente con TDM.

De igual manera la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica de neuromodulación eficaz en el tratamiento de TDM (Pascual-Leone., 2008) , la cual ha demostrado tener efectos clínicos favorables al aplicarse sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli); actualmente, existe evidencia de

que otras áreas de la corteza prefrontal como la Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm) podrían ser dianas anatómicas de la EMTr, esto debido a su asociación con procesos cognitivos que se encuentran disminuidos en el TDM (Downar, 2013). De igual forma existe evidencia que el uso de frecuencias de EMTr de 5Hz tiene la misma efectividad terapéutica que otras frecuencias como 10Hz y 20Hz; al ser aplicada sobre la CPFdli, no obstante, no existen actualmente estudios que hayan abordado el uso de esta frecuencia en la CPFdm.

## **CAPÍTULO 2.**

### **Marco teórico.**

#### **2.1 Definición del problema.**

Dada la escasa evidencia sobre la relación de la actividad neurofisiológica basal y los niveles de Interleucina (IL-6) basales y su posible influencia sobre la respuesta antidepressiva de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) en Trastorno Depresivo Mayor (TDM), se hace necesario profundizar el conocimiento en nuevos factores asociados tales como el EEG y la respuesta inflamatoria durante el curso del TDM y si la respuesta será diferente al estimular Corteza Prefrontal dorsolateral Izquierda (CPFdli) o Corteza Prefrontal dorsomedial (CPFdm).

#### **2.2 Antecedentes.**

##### **2.2.1 Trastorno Depresivo Mayor.**

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM), es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por síntomas emocionales, vegetativos y físicos (Nemeroff CB., 2007), en la que la presencia de estado del ánimo depresivo y la pérdida de interés de la capacidad para el placer son persistentes al menos por un espacio de tiempo de dos semanas, su sintomatología no es debido a enfermedad médica, ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado del ánimo o el consumo de alcohol u otras sustancias (American Psychiatric Association.,2013).

El TDM ha sido objeto de amplio estudio debido a la heterogeneidad fisiopatológica que presenta, entre los que se encuentran cambios en regiones frontales en el cerebro y que se conjunta con actividad en regiones dorsales (Cíngulo anterior y áreas prefrontales corticales), al igual que alteraciones en la estimulación de

procesos emocionales en cortezas ventrales y orbito frontales (Philip N. et al., 2017). Otros aspectos presentados y que se describirán más adelante están relacionados con disminuciones volumétricas observadas en cortezas dorsolateral, ventral y orbitofrontales, dentro de las que se incluyen el Cíngulo Anterior y la Corteza Subgenual (Brakowsky, J et al., 2016). De igual manera se han observado alteraciones a nivel hipocampo y en el giro hipocampal así como hiperactividad en la amígdala (Huda, A., 2017). Los factores encontrados en diversas teorías como puede constatarse son numerosos y cada uno de ellos tiene un impacto en el cual se buscan aproximaciones diferentes que sin embargo se encuentren conectadas y den cabida a un conocimiento mayor con respecto a la patología que se está estudiando, las alteraciones importantes son significativas y cada una repercute de manera distinta en la gravedad de los síntomas, y aún más de considerable impacto teniendo conocimiento que en la actualidad no existen biomarcadores para una estratificación más adecuada dependiendo de los diferentes tipos de depresión existentes (Huda, A., 2017). Hoy en día se sigue estudiando y creando hipótesis y teorías que nos permitan ya sea encontrar biomarcadores o sistemas que nos permitan ser más específicos en cuanto a las vías de acción o patrones existentes dentro de la sintomatología del Trastorno Depresivo mayor, como es el caso de teorías que abordan las alteraciones ocurridas en el eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal (HPA), las cuales son consistentes con la exposición con factores de estrés, la hipersensibilidad a estos factores, y por lo tanto los circuitos afectados por el estrés, a manera de ejemplo se puede observar la activación del sistema de dopaminérgico en áreas mesolímbicas (Faye et al., 2017) la alteración o el detrimento de la dopamina juegan un papel importante en la presencia de varios síntomas depresivos que están relacionados en la depresión como lo son la concentración, motivación y placer (Barry TJ et al., 2017).

### 2.2.2 Epidemiología.

A nivel mundial el Trastorno Depresivo Mayor tiene una alta prevalencia y a una importante carga con respecto a las consecuencias para los individuos que padecen el trastorno y en la repercusión a nivel económico en cuanto a tópicos relacionados con la hospitalización, costos en tratamientos farmacológicos, días laborales perdidos, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que esta enfermedad se convertirá en la segunda causa de discapacidad hacia el año 2020. (Sullivan, P et al., 2000).

Afecta a 350 millones de personas a nivel mundial y tiene una prevalencia en hombres de 13% y en mujeres 21% (OMS, 2017). La Encuesta Nacional Epidemiología Psiquiátrica., 2003 señala que la depresión ocurre con mayor frecuencia entre las mujeres (10.4%), que entre los hombres (5.4%). Las prevalencias observadas en E.U.A, Europa y Brasil, son más elevadas ya que más del 15% de la población ha padecido depresión mayor alguna vez en la vida y más del 6% durante el 2002.

A nivel nacional en el 2012, la subsecretaria y la promoción de la salud define que la prevalencia es de 12-20% en personas adultas que oscilan entre 18 y 65 años entre los cuales las causas existentes para el desarrollo de una depresión mayor se encuentran autoestima baja, estrés crónico, problemas económicos, salario menor, falta de una pareja o un trabajo insatisfactorio. Según el estudio Costo Social de los Trastornos Mentales en 2014 se muestra que las mujeres sufren casi el doble de depresión (14.4%), en comparación con los hombres (8.9%).

Según estudios por el Instituto Nacional de Salud Pública en el 2013, es la principal causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad para las mujeres y la novena para los hombres.

En el estado de Querétaro, el Centro Estatal de Salud Mental recibe un total de 35 mil consultas anuales presentando una cifra que refiere a que el 50% de esas consultas recibidas son relacionadas a trastornos afectivos.

En cuanto al costo económico, acorde a la Secretaría de Salud, la intervención más costosa para el tratamiento del trastorno depresivo mayor es psicoterapia con Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) \$12,256 millones de pesos y la intervención menos costosa es la realizada con antidepresivos tricíclicos con un costo de \$4,523 millones de pesos.

Cabe mencionar que el presupuesto nacional invertido para salud mental es de .85% y el presupuesto destinado para salud mental en Querétaro: 2%, según el reporte del Centro Estatal de Salud Mental en el 2014.

En cuantos aspectos de comorbilidad la depresión y la ansiedad pueden ocurrir de manera simultánea; aproximadamente dos terceras partes de la población que ha llegado a padecer episodios depresivos a lo largo de su vida, ha experimentado en el curso otros trastornos psiquiátricos e inclusive una proporción aún mayor aquellos que cursaron un cuadro de ansiedad (Berg et al., 2016)

### 2.2.3 Aspectos Neuroquímicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y neuroinmunoendocrinos del Trastorno Depresivo Mayor.

Actualmente se tiene un conocimiento limitado en cuanto a la etiología precisa del TDM, la literatura científica hace referencia a cuatro posibles etiologías relacionadas con el trastorno, las cuales son el desequilibrio monaminérgico, la hipótesis de Valencia, actividad neurofisiológica relacionada al TDM y la teoría neuroinmunoendocrina relacionada con factores inflamatorios. Sin embargo, ninguna explica de manera total el fenómeno del TDM, y aunque todas cuentan con un sustento científico, aún se requiere una comprensión integral de todas ellas para un conocimiento más profundo del trastorno.

### 2.2.3.1 Aspectos neuroquímicos.

La teoría monoaminérgica propone mecanismos bioquímicos en donde existe un descenso sobre la actividad sináptica en conexiones que emplean neurotransmisión de monoaminas (noradrenalina, dopamina y serotonina), la cual se da de manera principal en los circuitos hipotalámicos, límbicos y en las respectivas proyecciones de estos circuitos (Baldwin D., 2002). Esta teoría ha sido asociada al TDM durante años, y aunque se han hecho constantes reajustes para incluir cambios en la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos e incluso incluir un rol de la dopamina dentro del TDM (Montoya et al., 2017) la evidencia aún no es lo suficientemente consistente en que esta deficiencia en la síntesis sea en su totalidad la responsable para poder hacer una vinculación total con el TDM (Escobar A., 2004). La comprensión de los efectos neurológicos que las monoaminas tienen dentro de la actividad cerebral es vital para entender como una desregulación en este sistema influye para la presencia de la sintomatología presente en el curso de la depresión mayor, es decir, cada uno de estos metabolitos actúa en vías diferentes las cuales presentan actividad que repercute en varios mecanismos de acción; en el caso de la dopamina se sabe que sus mayores fuentes se encuentran con las neuronas de la sustancia nigra y la Vía Ventral Tegmental (VTA por sus siglas en inglés), sus proyecciones van hacia el estriado y están relacionadas con el control motor, dichas proyecciones son hacia el núcleo accumbens (NAcc) y la Corteza Prefrontal (CPF) las cuales constituyen parte del circuito de motivación (KU, Stacy et al., 2017). Aunque la dopamina ha tomado un papel en situaciones que involucran vías de recompensa que podrían estar en detrimento durante la presencia de la depresión mayor, las mayores contribuciones son referidas a la Serotonina (5-HT) cuyas proyecciones van desde el núcleo del Rafé dorsal y magno así como las extensiones serotoninérgicas proyectadas hacia la amígdala y el Nacc, y la Noradrenalina (NE), esto ha podido verse en su aplicación farmacológica en medicamentos que están diseñados para la recaptura de la 5-HT en este caso los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de la Serotonina (ISRS).

Si bien la teoría respecto a la deficiencia monoaminérgica ha dado cabida a ayudar a crear tratamientos farmacológicos que busquen disminuir los síntomas de la depresión, aproximadamente un 50% de los pacientes no han sido capaces de ver una remisión de dichos síntomas (Oxencrug., 2013). En la búsqueda de encontrar mecanismos más precisos sobre lo acontecido en los mecanismos fisiopatológicos durante la presencia del trastorno, otras aproximaciones también han surgido, entre las que destacan los estudios en modelos de depresión en animales estudiando la vía límbico mesocortical en el que se resalta la importancia de los mecanismos iónicos en la homeostasis y desregulación neuronal, por lo cual, evidencia substancial subraya un rol potencial en los canales iónicos con respecto a la mediación de los cambios de excitabilidad relacionados durante la depresión (Stacy M. Ku, et al., 2017). En particular canales de nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN, por sus siglas en inglés), los cuales son reguladores esenciales de la excitabilidad neuronal tanto en la Corteza Prefrontal (CPF) y el Hipocampo, debido a que factores como el estrés y los comportamientos relacionados a la depresión se ha visto que existe una relación con el Área Ventral Tegmental (VTA), lo cual apoya el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos hacia los HCN, en TDM (Ye-Han et al., 2017). Dado a estos factores pareciera ser que se podría hablar de un blanco anatómico prometedor que dé lugar a una mejoría a los tratamientos actuales para el TDM, pero cómo es que de manera exacta están funcionando sobre las zonas previamente mencionadas. De manera general, se ha podido observar que el estrés crónico tiende a tener repercusiones sobre el hipocampo de manera tal que parece debilitarlo (Stacy M. Ku, et al., 2017) lo cual ha podido ser observado en estudios mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET). De esta manera se ha podido ir más allá de los estudios clínicos en los cuales acorde a la literatura ya se ha hecho mención, respecto a la relación del Hipocampo y los síntomas de TDM, ahora bien, a través de los estudios de neuroimagen como el PET, se ha podido observar que cambios se inducen en el metabolismo de la glucosa y reducción volumétrica en pacientes que presentan TDM (Bo Cao et al., 2017). En el caso de los canales HCN, que son conocidos por realizar regulación de actividad celular vía hiperpolarización, se sabe que regulan la

actividad celular a través de la corriente activada por hiperpolarización,  $I_h$  (también conocida como corriente  $h$ ) relacionada por neuroexcitabilidad y que consiste en cationes de sodio y potasio. Los HCN son activados por estados de hiperpolarización mayores a  $-40\text{mV}$ , estos canales al estar expuestos a Estrés Crónico ha demostrado debilitarse en cuanto a sus conexiones hipocampales (Weerasinghe D et al., 2017).

Anteriormente se había mencionado que no solamente el hipocampo estaba relacionado con los canales HCN sino que otra área que ha sido fuertemente estudiada durante la presencia del TDM, la Corteza Prefrontal, ya que debido a la funcionalidad de dicha área y los comportamientos asociados a esta, la CPF juega un rol importante en el TDM al presentar comportamientos relacionados que pueden encontrarse disminuidos o aumentados durante el curso de la enfermedad y cuyas características nos ofrecen un espectro clínico de análisis para evaluar la gravedad de los síntomas presentados en el paciente y que serán de gran interés en esta investigación dado a que la CPF en este caso dorsolateral izquierda y dorsomedial, serán los blancos anatómicos a emplear para la aplicación del tratamiento con EMTr aplicado a ambas cortezas. En este caso los HCN influyen en la excitabilidad en la PFC ya que están implicados por la inducción de estrés en trastornos psiquiátricos, como evidencia la corriente  $h$  presenta un rol importante en la disfunción de dicha corteza cerebral, ya que las conexiones y la disfunción de los canales de HCN se ven afectados vía estrés crónico dañando el centro cognitivo del cerebro, por lo cual se ven comprometidas funciones ejecutivas y de proceso de información (Cordeiro Matos, S., 2015). Otro de los riesgos que presenta el estrés crónico son los altos niveles de catecolaminas (norepinefrina y dopamina), estos incrementos notorios afectan a la memoria de trabajo e inducen disfunciones a nivel cognitivo, sobre todo cuando los canales HCN son expuestos y son vulnerables a la modulación a través de la AMPc (Adenosín Monofosfato cíclico), de manera específica los heterómeros HCN1 y HCN2 expresados mayormente en capas corticales. Se puede entonces observar que las interrupciones en la conectividad de la CPF se debilitan y se reduce el control de otras áreas cerebrales, incluyendo la Amígdala y el Estriado (McIntosh, A. M., 2012). Esta presencia de estrés en el curso

de la enfermedad y la falta de patrones en la PFC podrán proyectar representaciones incorrectas de la memoria de trabajo e incidentalmente desinhibir vías afectivas y de estrés en el cerebro (Schmauss., 2017).

### 2.2.3.2 Aspectos neuroanatómicos.

Previamente se habló sobre la importancia de los aspectos neurobiológicos de manera general evidenciando la importancia del papel que juegan estos aspectos con respecto a conocer los mecanismos acontecidos durante el TDM con el fin de mejorar la eficacia de tratamientos, también es importante hacer hincapié en aspectos neuroanatómicos que nos ayudan a comprender de mejor forma que aspectos funcionales suceden y que a la par de los mecanismos neurobiológicos nos dan una mejor visión de las características de la Depresión Mayor. Evidencia neurocientífica señalan que las distintas subregiones de la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFdl) desempeñan funciones críticas en el desarrollo y tratamiento de la depresión. (Koenigs, M et al., 2009), ya que primordialmente se encuentra asociada a procesos ejecutivos y cognitivos, la cual recibe entrada de cortezas sensoriales específicas y tiene interconexión con áreas premotoras, campos visuales y la corteza parietal lateral (Barbas, H., 2007).

Se ha podido observar de igual forma que las asimetrías estructurales presentan como característica la asociación de procesos psicológicos relacionados con emociones (Hermesdorf., 2016), el cual ha podido ser observado mediante electroencefalograma (EEG). También se ha visto relación mayor actividad izquierda que derecha en lo que respecta a características positivas como el afecto positivo (Tik M et al., 2017). Contrario a lo observado en el detrimento de actividad en activación del hemisferio izquierdo (Philip NS, Barredo., 2017), que se ha podido apreciar en sujetos con TDM, en etapa de remisión al igual que individuos con vulnerabilidad genética y cognitiva a la presencia de TDM (Liu W., 2016).

Para los hallazgos que se han encontrado en los modelos de Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli), estos se han referido más sobre modelos de primates y estudios de lesiones en dicha área, la cual está relacionada a información confiable sobre déficits en la memoria de trabajo (Barbey, A.K., 2017).

En el caso de tratamientos farmacológicos se ha demostrado en modelos animales que los antidepresivos mejoran sintomatología de depresión a través de la modulación en la neuroplasticidad en circuitos neuronales específicos, por lo cual se ha relacionado la patofisiología de la depresión así como su respuesta a tratamiento y remisión de síntomas estaría fuertemente relacionada a la normalización de la neuroplasticidad en áreas afectadas (Noda Y., 2017).

Una de estas áreas que ha sido fuertemente relacionada con el TDM es la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli) se ha demostrado en los estudios de (Grimm et al., 2008) que su hipoactividad está relacionada con juicio negativo emocional más que con la percepción o la atención, en contraste con Corteza Prefrontal Dorsolateral derecha (CPFdlr) en donde existe una hiperactividad correlacionada con gravedad en la depresión. (Steinke J., 2017).

Hasta ahora los mecanismos subyacentes relacionados con la CPFdli y su relación con el TDM no han sido entendidos del todo (Masuda K., 2017), sin embargo son blancos anatómicos en los que se ha podido observar disminución de la actividad en técnicas de neuroimagen durante la presencia de la patología, en la que su hipofuncionalidad explica déficits en ondas relacionadas con potenciales relacionados a eventos (Shahaf G., 2016).

Hasta ahora, acorde a la literatura científica, se sabe que los mecanismos implicados con respecto a esta corteza involucran el flujo sanguíneo, cambios metabólicos, regulación de factores neurotróficos y mejora en la plasticidad sináptica así como cambios en la actividad neuronal en circuitos que incluyen a esta corteza, la corteza cingulada anterior, estos mecanismos han podido ser mejor comprendidos gracias al empleo de técnicas de Neuromodulación como la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (Li, Y., 2017).

Otro sitio relacionado a la regulación disfuncional del estado cognitivo afectivo ha sido la Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm), en la que esta pudiese tener un desempeño en la vulnerabilidad con respecto a recurrencia y recaída en el trastorno (Nixon et al., 2013). Durante el curso del TDM se ha observado que existen pensamientos de orden repetitivo enfocándose en estados de humor negativo que se conoce como rumiación (Sliz, D., 2012), un proceso autorreferencial que se ha encontrado en CPFdm a través de estudios de imagen (Nejad, AB., 2013).

Lamogne et al. 2009 demostró que CPFdm despliega una mayor conectividad de tipo funcional en conjunto con la Corteza Cingulada Anterior (CCA) y CPFdl en pacientes con TDM en comparación con un grupo de control sano, sugiriendo un desempeño más amplio de un control cognitivo mayor (Downar., 2013). Indicios de activación incrementada en CPFdm puede verse reflejado cuando a los pacientes con TDM se les aplica un condicionamiento durante procesos referenciales de palabras negativas (Yoshimura., 2014); en el caso del TDM los procesos autorreferenciales de estímulo negativo son una forma de rumiación negativa, cuyo rasgo es distintivo en el trastorno y el exceso de esta característica refleja en un deterioro en el estado del ánimo del individuo (Hill et al., 2010).

Revisiones recientes hablan acerca de la conectividad de redes y se sugiere cambios ocurridos dentro de la CPFdli, CPFdm y la Corteza Cingulada Anterior (CCA), en los que se medía la respuesta antidepresiva (Iseger, T,A., 2017), ya que la Corteza subgenual Anterior (sgACC) y la CPFdm son componentes de la Red Neural por Defecto (*Default Mode Network*) mientras que la CPFdli está parcialmente implicada en la Red Ejecutiva Central, en el caso de la Depresión se conoce que existe un déficit en los cambios entre la Red Neural por Defecto y la Red Ejecutiva Central (Figueroa CA., 2017), lo cual conllevaría a una disfunción cognitiva para el paciente depresivo. Para el caso de la sgACC en términos de actividad, se ha podido observar que existe al contrario de la CPFdli, un hiperconectividad así como en el caso de la CPFdm una anormalidad de la activación durante el procesamiento de afecto negativo en Depresión, lo cual en el

caso de las tres áreas vuelve a la normalización posterior al tratamiento (Jaworska et al., 2017).

### 2.2.3.3 Aspectos neurofisiológicos.

Hallazgos recientes muestran que la actividad eléctrica obtenida de regiones corticales en individuos con trastornos mentales es posible observar características y alteraciones distintivas en el Electroencefalograma (EEG), de las cuales se han podido descripciones cuantitativas de dicha actividad (John, ER., 2006). Actualmente se cuenta con evidencia electrofisiológica suficiente en la que enfermedades psiquiátricas como el Trastorno Bipolar, la Esquizofrenia y el Trastorno Depresivo mayor han presentado alteraciones relacionadas con los procesos de atención (Shahaf., 2016), de los cuales ya se ha mencionado con anterioridad en la investigación, también existen alteraciones en las funciones en áreas prefrontales en las que corresponden fenómenos de hipoconectividad y/o hiperconectividad.

Individuos con depresión parecen estar caracterizados por un patrón asimétrico en la actividad frontal en la banda alfa, con tendencia a una hipoactividad en la región izquierda en comparación con la región derecha (Stewart et al., 2010).

Otro aspecto observado es la disminución de la actividad en la banda alfa al hacer uso de intervención farmacológica, esto sugiere una variación proporcional relacionada a la gravedad de la sintomatología en depresión (Jeong, H et al., 2013). Así también se aprecia actividad significativa en el área frontocentral que involucra procesos compensatorios y de persistencia de pensamientos negativos, lo cual en procesos neurofisiológicos podría interpretarse como un aumento en la banda beta (Mayberg, H., 2003). Se ha sugerido que las oscilaciones neuronales ayudan a formar la arquitectura funcional del cerebro al coordinar de manera temporal, ambas, información dentro como a través de los sistemas neuronales (Jiang, H.,

2016). Con respecto a la banda Alfa, se ha propuesto en estudios que la actividad ocurrida probablemente refleje un estado dependiente al factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, aunque algunos reportes son contradictorios ante dicha aseveración (Cantisani et al., 2015).

El exceso de actividad Alpha frontal observada en pacientes depresivos en comparación con sujetos sanos, es evidente en el EEG, este, en general era seguido por incrementos de la actividad en las bandas beta 3, delta, theta, beta 1 y beta 2 (Ricardo-Garcell et al., 2009) Dicha actividad podría ser encontrada en la ACC, CPFdli y CPFdm a excepción de algunos estudios que encontraron resultados opuestos, los excesos de la actividad en alpha y beta 3 podían ser observados (Chai Koo P et al., 2015).

La actividad electrofisiológica de modo reciente se ha utilizado a manera de apuntar hacia una caracterización para identificación de patrones clínicos cuando la patología está ocurriendo, un biomarcador confiable que apoye el diagnóstico clínico de manera adecuada (Saveanu et al., 2014).

Actualmente el enfoque para el tratamiento del TDM hace uso de estrategias secuenciales de ensayo-error, esta aproximación presenta como inconveniente el lograr un atraso en respuesta y remisión para la mayoría de los pacientes (Olbrich et al., 2013); esto deriva en que el sujeto atraviese por un proceso de malestar que es prolongado a mayor tiempo, lo cual significa incrementos en costos y cuidados de la salud, así como reforzamiento de conductas negativas, entre otros, ocasionando la falta de respuesta ante otros ensayos farmacológicos que se realicen posteriormente y lo cual se obtiene como resultado mayor resistencia al tratamiento (Losifecu et al., 2008).

El uso del EEG como herramienta de predicción al tratamiento busca generar una herramienta adecuada con predictores confiables para la respuesta al tratamiento a forma de poder evitar los ensayos no efectivos. (Leuchter et al. 2009). Evidencia científica apunta que el uso del EEG puede asistir en la observación de cambios tempranos en la sintomatología y que los ensayos farmacológicos no efectivos

podieran ser detenidos a una a dos semanas de su inicio y pudiera modificarse a un tratamiento más óptimo para el paciente, permitiendo mejoras en donde hasta ahora se han presentado las problemáticas ya señaladas con anterioridad.

#### 2.2.3.4 Aspectos neuroinmunoendocrinos.

Actualmente, no existe prueba de laboratorio o gabinete que ratifique el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (American Psychiatry Association, 2002). Sin embargo, la potencial aportación de la inflamación crónica a trastornos neuropsiquiátricos como el TDM se ha asociado con el desarrollo de su sintomatología interactuando en vías que involucran los síntomas depresivos tales como el metabolismo de las monoaminas, funciones neuroendocrinas, plasticidad sináptica y los neurocircuitos relevantes a la regulación del estado de ánimo (Haroon, E, 2012).

La activación de las vías inflamatorias dentro del cerebro contribuye acorde a la literatura en la disminución de factores como soporte neurotrófico, la alteración y la liberación de recaptura de glutamato, estrés oxidativo y la pérdida de elementos gliales, de igual manera puede observarse dentro de estos hallazgos que los pacientes con aumento en citocinas proinflamatorias muestran más probabilidad de presentar resistencia al tratamiento, y que su inhibición en vías de señalización podrían aumentar su respuesta (Miller, A. et al.,2009).

#### Interleucina 6 (IL-6).

Es una citocina que funge como reguladora del sistema inmune y del Sistema Nervioso, se encuentra también vinculada a la regeneración del hígado en controles

metabólicos del cuerpo (Rose John, S., 2012). Está implicada en la patogénesis de varios trastornos inflamatorios y neurodegenerativos del Sistema Nervioso Central (Campbell, I et al. 2012).

La IL-6 es producida por: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales, entre otras (Fink, M., 2006). Es una glicoproteína de 21 a 28 kDa y 184 aminoácidos, codificada por un gen ubicado en el brazo corto del cromosoma 7 (Scheller J., 2006).

En pacientes depresivos se observa que en sangre periférica el aumento de citocinas inflamatorias que acceden al cerebro, interaccionan con esferas fisiopatológicas relacionadas a la depresión, incluido el metabolismo de los neurotransmisores, su función endocrina y plasticidad neural (Berthold-Losleben, M., & Himmerich, H. 2008). Acorde a la literatura científica se cree que la activación de las vías inflamatorias dentro del cerebro contribuye a la disminución del soporte neurotrófico y las alteraciones de la liberación y recapturación de glutamato (Goodsell, D.S. 2006). En diversos estudios, el tratamiento antidepresivo está asociado con la disminución de la respuesta inflamatoria, datos preliminares procedentes de pacientes con procesos inflamatorios, al igual que con pacientes que presentan depresión sin antecedentes patológicos, sugieren que la inhibición de las citocinas pro inflamatorias o las vías de sensibilización podrían mejorar el humor depresivo, y aumentar la respuesta al tratamiento con fármacos antidepresivos convencionales. Al traslapar estos hallazgos podría existir una forma de identificar poblaciones pertinentes en pacientes, aplicar tratamientos inmunodirigidos y además de la conducta, monitorizar la eficacia terapéutica a nivel del sistema inmunitario. (Miller, A et al., 2010).

La patogénesis del TDM, todavía es poco entendida. Un número creciente de estudios han informado cambios en la citocinas inflamatorias basales en pacientes con TDM, en comparación a los grupos control.

La importancia de estos cambios en la fisiopatología de la depresión, es de suma relevancia pues se relaciona con la capacidad que tienen las citocinas para inducir síntomas depresivos en animales y en humanos y de igual manera, la correlación entre la actividad de la activación inmunológica y la gravedad de la depresión o la recuperación.

En un estudio donde se utilizó la Terapia Electroconvulsiva (TEC) para el TDM, se planteó la hipótesis de que las citocinas inflamatorias reflejan la activación inmunológica en TDM y que los niveles de citocinas son modulados por la TEC, por lo tanto, las citocinas podrían utilizarse como biomarcador de la eficacia de la terapia TEC con las implicaciones clínicas en el TDM (Järventausta et al., 2016). Dicho estudio, fue diseñado para capturar cambios inmediatos en los niveles de IL-6 (dentro de 2-4hrs), después de una sesión de tratamiento y los cambios a largo plazo durante todo el curso de la terapia TEC (Schwieler, L., 2016).

Los resultados demostraron que la TEC se asocia con cambios inmediatos como a largo plazo en los niveles de IL-6, por lo que se puede afirmar que dicha técnica es un potente inductor de IL-6 pro inflamatoria dentro de las horas posteriores a la TEC. En este estudio, los cuatro niveles de post-TEC fueron sistemáticamente elevados comparados con la línea de base, y se pudo observar que los niveles de IL-6 disminuyeron sistemáticamente hacia la sesión final de TEC, sugiriendo un efecto antiinflamatorio a largo plazo de TEC, lo que puede contribuir a la recuperación. (Järventausta et al., 2016)

Numerosos estudios sugieren que son elevados los niveles de citocinas tales como la IL-6 o el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) en comparación con los niveles encontrados en sujetos sanos. Dichos factores inflamatorios inducen el comportamiento de enfermedad en animales, que tiene las características similares al TDM humano, como la anhedonia, anorexia, alteración del sueño y la actividad locomotora reducida asociada con alteraciones en el metabolismo de la serotonina, norepinefrina y dopamina en el sistema límbico (amígdala, hipocampo y núcleo accumbens). (Dantzer R., 2014). La interacción entre el sistema inmunológico y el Sistema nervioso central tiene un papel en la fisiopatología de la depresión. (Munzer

et al., 2013) La relación de estos factores y su papel potencial en relación con la depresión surge de varias líneas de evidencia. En primer lugar, el melanoma maligno en pacientes con hepatitis C, tratados con citocinas mostraron evidencias de incidencia de depresión y en segundo lugar, las enfermedades agudas, que acompañan la activación de IL-6 y TNF- $\alpha$ , generalmente mostraban algunos síntomas clínicos como deterioro de la concentración, fatiga, pérdida del apetito, anhedonia, insomnio y estado de ánimo bajo, que fueron similares a los principales síntomas de pacientes depresivos. (Dahl et al., 2014; Dantzer & Kelley, 2007). Y en tercer lugar, un estudio previo sugirió la asociación positiva entre IL-6 y deterioro cognitivo en el TDM. (Grassi-Oliviera, Bauer, Pezzi, Teixeira y Brietzke, 2011)

Se han encontrado que los pacientes depresivos tienen aumento en las concentraciones de IL-6 y TNF- $\alpha$ , en comparación a grupos controles, y dichos resultados se pueden asociar positivamente con los puntajes de las escalas de medición para el TDM (Mondin TC et al., 2016)

Se puede decir que las citocinas influyen en la transmisión de neurotransmisores y plasticidad sináptica (Miller, A et al, 2009). Muchos informes han demostrado que la sobreexposición de citocinas inflamatorias podría conducir a la respuesta inflamatoria.

#### 2.2.4 Tratamiento para el Trastorno Depresivo Mayor.

En la actualidad la línea de tratamientos incluye a la farmacoterapia con la aplicación de antidepresivos ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptura de la Serotonina) tricíclicos, atípicos y duales (Papakostas, 2008); la psicoterapia, con aproximaciones cognitivo conductuales o interpersonales. Las técnicas de neuromodulación, como la Terapia electroconvulsiva (TEC), estimulación del nervio

vago, estimulación cerebral profunda y estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr).

#### 2.2.4.1 Estimulación Magnética Transcraneal (EMTr).

La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), es una técnica de neuromodulación que permite a los investigadores estimular de manera focal y no invasiva la corteza cerebral tanto en condiciones patológicas y no patológicas (Grisaru N, et al., 1998). Utiliza el principio de inducción de electromagnetismo de Faraday, para lo cual en el uso de EMTr es el uso de una bobina que emite pulsos electromagnéticos y que al entrar en contacto con el área cerebral a estimular, desarrollará un potencial de acción con las neuronas existentes en esa zona, convirtiendo el pulso electromagnético en actividad eléctrica en la corteza cerebral.

Es una técnica aprobada por Estados Unidos, La Unión Europea, Canadá y Australia para su uso en el tratamiento de TDM (Marangell LB et al., 2007) y desde el año 2008 aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) con nivel 1 de evidencia (requiere > 2 ensayos aleatorios controlados y/o meta-análisis con un intervalo de confianza estrecho) por su eficacia aguda (Bewernick et al., 2016).

En trastornos como el TDM se aplica sobre la Corteza prefrontal Dorsolateral (CPFdl), por lo que utilizando EMTr a altas frecuencias (>1Hz) sobre CPFdl izquierda, se busca un aumento en la actividad dicha corteza lo cual se ha asociado a la mejoría de síntomas depresivos (Paul B. Fitzgerald, et al., 2013).

La EMTr también ha demostrado tener respuesta en la disminución de sintomatología en enfermedades mentales como el Trastorno Límite de la personalidad, en aspectos relacionados con impulsividad o inestabilidad emocional (Reyes-López et al., 2016).

Cabe destacar que en la aplicación de la EMTr existen ciertos factores a tomar en cuenta para realizar un protocolo de tratamiento, dentro de los que se encuentran las dianas anatómicas a estimular, el tipo de bobina estimuladora, así como la

angulación de esta, su posición y distancia de la corteza bajo estimulación; de igual manera el pulso electromagnético (PEM) tiene que atravesar ciertas barreras como lo son cabello, cuero cabelludo, hueso, meninges. Así mismo, se toman en cuenta el tiempo de duración del tratamiento, la cantidad de pulsos emitidos, y el número de sesiones que recibirá el sujeto (Rubens, M y Sato T., 2012).

Múltiples estudios han permitido demostrar la eficacia de la EMTr en comparación con la Terapia Electroconvulsiva (TEC) mostrando en la mayoría de estos un efecto similar (Grunhaus L, et al.,2000) y aunque en la actualidad se considere a la TEC como la técnica neuromodulatoria con mayor eficacia para la respuesta antidepressiva, la EMTr muestra una mejor respuesta en cuanto a la reducción de efectos colaterales así como prescindir del uso de la anestesia para el tratamiento (Bewernick et al., 2016). Dentro de los aspectos a tomar en cuenta, se encuentra la seguridad del paciente durante la intervención, por lo que se ha buscado disminuir parámetros de riesgo que lleven a una posible actividad convulsiva al utilizar frecuencias altas durante el tratamiento (Rossi et al., 2011), como lo es utilizando frecuencias de 20Hz y 10Hz. Por esta razón se ha buscado el uso de frecuencias a 5Hz, que es considerada dentro del rango de altas frecuencias pero de menor escala, demostrando resultados similares en cuanto a la mejoría progresiva de la sintomatología depresiva del paciente reflejada en la disminución de puntajes en las escalas para medir depresión (González-Olvera et al 2013).

De la misma forma se ha buscado ejercer protocolos más seguros para el uso de EMTr con pacientes depresivos, se ha continuado la exploración de otros blancos anatómicos en CPFdl en el TDM. (Downar et al., 2012), mencionan que CPFdl ocupa citoarquitectónicamente el 10% de la corteza prefrontal por consiguiente se buscan áreas más centrales con respecto a la patofisiología de la depresión. Se ha observado en técnicas de imagen, que pacientes con lesiones en CPFdm marcan un alto riesgo para desarrollar síntomas depresivos, ya que esta área en particular está relacionada con aprendizaje afectivo, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones emocionales, y que de existir una disminución volumétrica o lesión significaría la posible manifestación de conductas de riesgo, falta de flexibilidad cognitiva y mayor

impulsividad (Downar et al., 2014). Los hallazgos en el estudio de esta área de la CPF ofrecería nuevos parámetros clínicos en cuanto a la eficacia de aplicación de la EMTr, la cual no cuenta con datos suficientes que permitan conocer el alcance de la efectividad del tratamiento sobre CPFdm, si iguala los resultados de CPFdl o si los excede (Bakker et al., 2015).

### **2.3 Justificación.**

Aunque la efectividad de la EMTr sobre la CPFdli a 5Hz ha demostrado tener resultados eficaces en el tratamiento del TDM, aún no existe información que sustente que la EMTr sobre la CPFdm a dicha frecuencia tenga respuesta antidepressiva durante el curso del trastorno. De igual manera es escasa la información de la presencia de actividad neurofisiológica y de Interleucina 6 sobre la respuesta antidepressiva de la EMTr.

### **2.4 Hipótesis.**

- Existe una asociación entre la actividad de base del EEG sobre la respuesta antidepressiva de la EMTr sobre la CPFdli o CPFdm.
- Existe una asociación entre los niveles séricos de IL-6 sobre la respuesta antidepressiva de la EMTr sobre la CPFdli o CPFdm.

## **2.5 Objetivo general.**

Determinar si existe asociación entre la actividad de base de EEG y los niveles séricos basales de IL-6, sobre la respuesta antidepresiva de la EMTr al ser aplicada sobre la CPFdl Izquierda o CPFdm.

## **2.6 Objetivos específicos.**

- Determinar los niveles de concentración Interleucina 6 basales, así como determinar si existen cambios de los niveles séricos en los sujetos posteriores al tratamiento con EMTr.
- Evaluar la actividad eléctrica cerebral basal mediante EEG así como evaluar si existen cambios de dicha actividad posterior al tratamiento con EMTr
- Evaluar los cambios en los síntomas presentes del TDM durante el curso del tratamiento con EMTr.
- Comparar la efectividad del tratamiento con EMTr al ser aplicado en Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda y Corteza Prefrontal Dorsomedial.

## **CAPÍTULO 3. METODOLOGIA**

### **Diseño.**

En la presente investigación se utilizó un ensayo clínico aleatorizado.

### **3.1 Definición del universo.**

Pacientes de 18-45 años que acudieron provenientes del Centro Estatal de Salud Mental (CESAM) o de otras instancias de salud en el Estado de Querétaro a la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro (CSNFMUAQ), con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor, bajo los criterios diagnósticos del Manual Estadístico de Trastornos Mentales 5ta edición (DSM-5), con un puntaje >17 en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D). Con Tratamiento Farmacológico con dosis estable (6 meses) o Sin tratamiento farmacológico al menos dos semanas previas a la evaluación, que no presente actividad de tipo paroxístico en EEG o mapeo cerebral, sin riesgo suicida en las últimas dos semanas (puede presentar fantasía suicida), y que acepte formar parte del estudio tras haber contestado cuestionario de seguridad y carta de consentimiento informado.

### **3.2 Tamaño de la muestra.**

El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado con una muestra no probabilística la cual se determinó a conveniencia.

### **3.3 Definición de las unidades de observación.**

Sujetos mayores de 18 a 45 años. Características: edad, peso, puntaje en escalas clinimétricas para evaluar depresión, registro de Electroencefalograma (EEG), medición de actividad mediante EEG de la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli), Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm), medición de Interleucina 6 (IL-6).

## **MATERIAL Y MÉTODO.**

### **3.4 Definición del grupo control.**

No existió grupo control, ya que en el estudio se obtuvieron los valores de las siguientes variables: Resultados clínicos con las escalas de depresión, análisis de electroencefalograma y niveles de Interleucina 6.

### **3.5 Criterios de inclusión.**

- Pacientes de ambos sexos de la clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro (CSNFMUAQ).
- Rango de edad de 18-45 años.
- Diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor acorde a los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Criterios y Trastornos Mentales 5 edición (DSM-5).
- Puntuación superior a 17 en escala de depresión de Hamilton (HAM-D).
- Con tratamiento farmacológico en dosis estable durante 6 meses.
- Sin tratamiento farmacológico al menos por 2 semanas previo al estudio.

### **3.6 Criterios de exclusión.**

- Pacientes con síntomas psicóticos, trastorno bipolar, dependencia a otras sustancias excepto trastorno de ansiedad.
- Pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) menor a 18.
- Pacientes con cualquier tipo de enfermedad médica crónica o neurológica no controlada.
- Pacientes con cualquier tipo de alteraciones en un electroencefalograma (descargas paroxísticas y/o actividad epileptiforme)
- Pacientes con marcapasos u objetos metálicos intracraneales.
- Sujetos que padezcan de enfermedades crónico degenerativas no controladas (Hipertensión Arterial, Diabetes).
- Sujetos con antecedentes de traumatismo craneoencefálico (TCE).
- Pacientes con intentos o ideación suicida reciente (dos semanas).

### **3.7 Criterios de eliminación.**

- Pacientes que no complementen el estudio por presentar efectos secundarios.
- Pacientes que deseen abandonar el estudio por voluntad propia.

### 3.8 Definición de variables y unidades de medida.

Tabla 1 Descripción de variables en la metodología

DEFINICIÓN DE VARIABLE.	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE.	TIPO DE VARIABLE.	ESCALA.	UNIDADES DE MEDIDA.
Edad del sujeto.	<b>Edad cronológica, tiempo transcurrido desde el evento de nacimiento de la persona hasta el momento de su constatación</b>	<b>Cuantitativa.</b>	<b>Historia Clínica.</b>	<b>Años.</b>
Curso de la patología.	<b>Proceso patológico sin intervención médica. Representa el curso de acontecimientos biológicos entre la acción secuencial de las causas componentes (etiología) hasta que se desarrolla la enfermedad y ocurre el desenlace (curación, paso a cronicidad o muerte)</b>	<b>Cuantitativa.</b>	<b>Historia Clínica.</b>	<b>Meses.</b>
Índice de masa corporal.	<b>Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m<sup>2</sup>). La definición de la OMS es la siguiente:  Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso. Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.</b>	<b>Cuantitativa.</b>	<b>Obtención de medidas antropométricas.</b>	<b>Kg/m<sup>2</sup></b>
Gravedad de sintomatología depresiva.	<b>Agitación, inquietud, irritabilidad e ira.  Volverse retraído o aislado.  Fatiga y falta de energía.  Sentimientos de desesperanza y abandono, minusvalía, odio a sí mismo y culpa.  Pérdida de interés o placer en actividades que alguna vez se disfrutaron.</b>	<b>Cuasidimensional.</b>	<b>Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (HAM-D).</b>	<b>Puntuaciones que van del 0 a 52 con los siguientes puntos de corte: No deprimido: 0-7 Depresión ligera/menor: 8-13 Depresión moderada: 14-18 Depresión severa: 19-22 Depresión muy severa: &gt;23</b>

	<p><b>Cambio súbito en el apetito, a menudo con aumento o pérdida de peso.</b></p> <p><b>Pensamientos de muerte o suicidio.</b></p> <p><b>Dificultad para concentrarse.</b></p> <p><b>Dificultad para conciliar el sueño o exceso de sueño.</b></p>			
		Cuasidimensional.	Inventario de Depresión de Beck (IDB).	<p>Intensidad de 0 (ausencia del síntoma) a 3 (severidad máxima del síntoma).</p> <p>Variación de 11 a 21 puntos.</p>
		Cuasidimensional.	Cuestionario de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS).	<p>10 ítems relativos a 10 síntomas depresivos distintos. Cada ítem se puntúa con una escala tipo Likert (0: ausencia del síntoma – 6: máximo nivel de gravedad del síntoma. La puntuación total se obtiene de la suma de todos los ítems. Se considera que una puntuación inferior a 10 puntos indican la ausencia del trastorno depresivo.</p>
Análisis de datos arrojados por el Electroencefalograma.	Técnica electrofisiológica que permite de manera no invasiva observar las características de la corteza cerebral del paciente. (Tamayo Rojas., 2007)	Cuantitativo.	Electroencefalograma cuantitativo.	<p>Medición de ritmo de ondas:</p> <p>Alfa 8-13 Hz.</p> <p>Beta: 14-30Hz.</p> <p>Theta: 4Hz.</p> <p>Delta: 5Hz.</p>
Medición de Interleucina 6.	<p>Es una citocina que funge como reguladora del sistema inmune y del Sistema Nervioso,</p> <p>es producida por: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos,</p> <p>Con un peso de 21 a 28 kDa y 184 aminoácidos, codificada por un gen</p>	Cuantitativa.	Ensayo Inmunoenzimático de ELISA directo.	Pg/ml.

	ubicado en el brazo corto del cromosoma 7 (Scheller J., 2006).			
Potencia necesaria para estimular región de la Corteza Prefrontal. Dorsolateral. Corteza Prefrontal Dorsomedial.	<b>Es la porción anterior de los lóbulos frontales del cerebro, ubicada frente a las áreas motora y premotora. Está involucrada en la planificación de comportamientos cognitivamente complejos, toma de decisiones y adecuación del comportamiento social (Yang, Y., 2009).</b>	<b>Cuantitativa.</b>	<b>Amperaje.</b>	<b>Ampers/Microsegundo.</b>

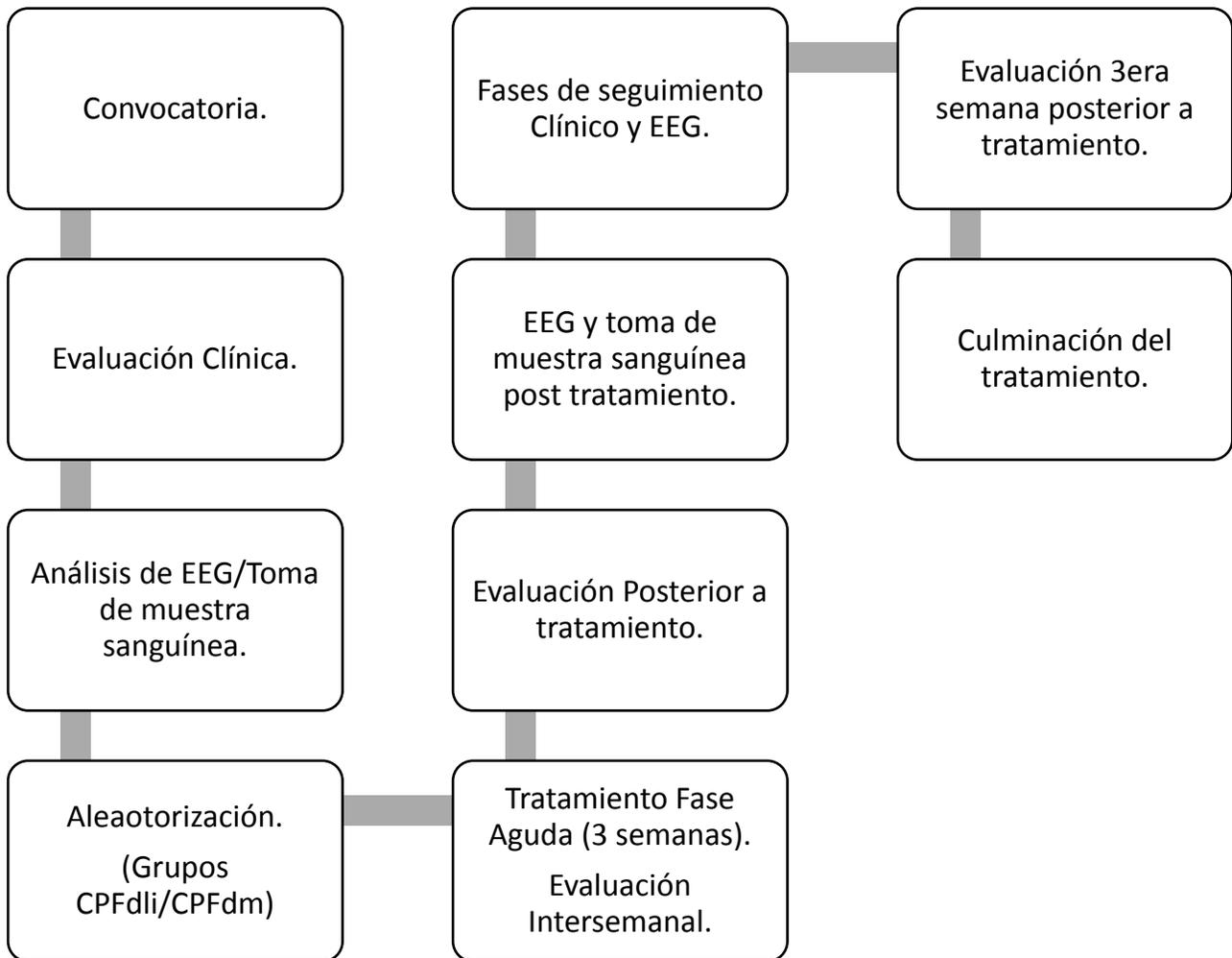
### 3.9 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

*Tabla 2 Tabla de Descripción de métodos, técnicas y procedimientos.*

INSTRUMENTO.	INFORMACIÓN OBTENIDA.	CRITERIOS DE VALIDEZ.	CONTROLES DE CALIDAD.
<b>HISTORIA CLÍNICA.</b>	Datos del paciente.	No aplica	No aplica
<b>Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D).</b>	Gravedad de sintomatología depresiva.	0,8 y 0,9. 50% de sensibilidad.	Alfa de Cronbach entre 0,76 y 0,92). El coeficiente de correlación intraclass es de 0,92. La fiabilidad interobservador oscila, según autores, entre 0,65 y 0,9
<b>Inventario de Depresión de Beck (IDB).</b>	Gravedad de sintomatología depresiva.	(Alfa=0,91) y apropiada correlación test-retest (t=0,66). Las puntuaciones de la prueba presentaron una adecuada validez convergente: elevadas Correlaciones (superiores a 0.50) con las medidas de depresión del MCMI-II y del LED.	Porcentaje de varianza sensiblemente superior (mayor del 30%) al de los factores sucesivos (menores del 7%).
<b>Cuestionario de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS).</b>	Gravedad de sintomatología depresiva	Validez discriminante (MADRS -Impresión Clínica Global de Gravedad: $p < 0,001$ ); b) validez convergente (MADRS- $p < 0,01$ , respectivamente; MADRS $p < 0,05$ ; c) consistencia interna (* de Cronbach: MADRS = 0,88; d) fiabilidad test-retest y e) sensibilidad al cambio tamaño del efecto: MADRS = 2,05.	
<b>Ensayo Inmunoenzimático de ELISA directo. Kit comercial (R&amp;D Systems, Quantikine, ELISA Human</b>	Medición de Interleucina 6 (IL-6).	0.5% de reactividad cruzada. sensibilidad de 15.1 pg/ml	

### 3.9.1 Diagrama de flujo.

**Figura 1.** Diagrama de Flujo



### **3.10 Prueba piloto.**

No se realizó prueba piloto dado a que las técnicas aplicadas cuentan con validez y aprobación para su uso clínico.

### **3.11 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.**

#### **Determinación de la Población.**

La población para el estudio fue determinada mediante las evaluaciones clínicas para diagnóstico y medición de la gravedad de los síntomas para Trastorno Depresivo Mayor y el análisis de Electroencefalograma con los que se descartó a aquellos sujetos que presentaban actividad cerebral contraindicada para recibir tratamiento con EMTr.

#### **Evaluación Clínica.**

**Clinimetrías.** La clinimetría es el proceso de validación de instrumentos de medición en términos de exactitud y su reproducibilidad en el que se evalúan síntomas, signos y otros fenómenos. (Lara M., 2003). Herramientas de análisis clínicos.

**Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional M.I.N.I.:** La M.I.N.I. (DSM-IV) es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración (promedio de 18,7 min.  $\pm$  11,6 min.; media de 15 minutos), que explora de manera estructurada los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV. Esta entrevista se encuentra disponible en 33 idiomas, se encuentra estructurada en formato y algoritmos modulados por categorías diagnósticos. La M.I.N.I. puede ser utilizada por clínicos después de una corta formación.

**Cuestionario de personalidad (SCID II):** Le entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad del Eje II del DSM-IV que puede usarse para formular diagnósticos de forma categorial así como dimensional, se emplea para aumentar

la fiabilidad diagnóstica mediante la facilitación de la aplicación de los criterios diagnósticos del DSM-IV y la indagación sistemática que de otra forma podrían pasar desapercibidas (First MB., 1997). Los entrevistadores no clínicos, deben recibir una formación más intensiva.

**Escala de depresión de Hamilton (HAM-D):** Es un instrumento clinimétrico heteroaplicado utilizado para medir la severidad de la sintomatología de la depresión; es utilizado para realizar la medición de la respuesta al tratamiento del paciente diagnosticado con trastorno depresivo. Su gran sensibilidad al cambio ha hecho que se emplee para la definición de conceptos como "mejoría" (una disminución de por lo menos el 50%) Su consistencia interna, medida con el alfa de Cronbach de antes de tratamiento 0.76 a 0.92 después de tratamiento (J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960).

**Inventario de Depresión de Beck (IDB).** Es un autoinforme de lápiz y papel compuesto por 21 ítems de tipo Likert. Ha sido los instrumentos más utilizados para detectar y evaluar la gravedad de la depresión. Sus ítems no se derivan de ninguna teoría concreta acerca del constructo medido, sino que describen los síntomas clínicos más frecuentes de los pacientes psiquiátricos con depresión. El BDI ha experimentado algunas modificaciones respecto a las versiones anteriores para representar mejor los criterios para el diagnóstico de los trastornos depresivos recogidos en el DSM-IV y CIE-10. La prueba es preferentemente de uso clínico, para evaluar la sintomatología depresiva de los sujetos con el trastorno. Las puntuaciones muestran una alta discriminación entre personas con un trastorno depresivo mayor y sin depresión, diagnosticadas mediante entrevistas estructuradas. La evaluación puede ser realizada con una intensidad de 0 que indica la ausencia del síntoma a 3 que es la severidad máxima del síntoma. Acorde a distintos autores existen puntuaciones de corte que pueden ir de 11 a 21 puntos. La sensibilidad de la prueba es de 0.79 y una especificidad de 0.77.

**Cuestionario de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).** Es una escala heteroaplicada que consta de 10 ítems, los cuales tienen por función evaluar los síntomas de gravedad de la depresión. Debe de ser administrada por un clínico. Los

ítems que incluye son tristeza aparente, referida, tensión interna, disminución de sueño, dificultad en la concentración, laxitud, incapacidad para sentir, pensamientos de orden pesimista, pensamientos suicidas. Sus puntuaciones oscilan entre 0 y 6 puntos. Ante HAM-D presenta una ventaja en la que no tiene otros ítems como lo es la evaluación de ansiedad, sin embargo, sigue teniendo ítems de orden somático o vegetativo, por lo cual se dificultaría su administración con pacientes con sintomatología física predominante (Gallardo et al., 1991).

**Electroencefalograma (EEG).** El registro electroencefalográfico se realizó en reposo, con los ojos cerrados, en decúbito supino durante un tiempo de 30 minutos. Se hizo uso del electroencefalógrafo digital MEDICID 5 (Neuronic SA), con una ganancia de los amplificadores de 10.000, una frecuencia de muestreo de 200 Hz y los filtros con un ancho de banda de 0,5-30 Hz. Se utilizaron 19 electrodos de superficie colocados según el sistema internacional 10-20 (American Electroencephalographic Society, 1991); de este modo se obtuvo el registro monopolar para todas estas derivaciones. Como referencia, fueron utilizados electrodos cortocircuitados ubicados en ambos lóbulos de las orejas. La inspección visual y análisis del EEG se llevó a cabo fuera de línea de forma independiente por dos expertos y de análisis del dominio del tiempo de manera aleatoria. El análisis de la actividad eléctrica cerebral se hizo en el dominio de la frecuencia mediante la transformada rápida de Fourier; por lo que se seleccionó un minuto de EEG, dado por 24 segmentos de 2,56 segundos cada uno, todos libres de artefactos y/o actividad paroxística. A continuación, se calcularon las medidas espectrales de banda ancha (MEBA) constituidas por la potencia absoluta, la potencia relativa y la frecuencia media en las cuatro bandas clásicas del EEG, mientras que el análisis de frecuencia de banda estrecha se llevó a cabo cada 0,39 Hz (desde 0,78 hasta 19,14 Hz) (Szava S et al., 1994). A cada paciente se le realizó un EEG pre y postratamiento, con los objetivos ya mencionados anteriormente. El análisis del EEG se llevó a cabo tanto en el dominio del tiempo para descartar la presencia de actividades de tipos paroxística y en el dominio de la frecuencia para el análisis cuantitativo. En la medición de EEG se llevó a cabo los registros de la actividad electrofisiológica de los sujetos, descartando actividad paroxística y/o epileptiforme,

los cuales pudieron ingresar al estudio para poder ser evaluados de manera posterior al tratamiento y 5 semanas posterior a este de nuevo mediante esta técnica.

**Cuantificación de interleucina 6 (IL-6) mediante Ensayo de Inmunoadsorción Ligado a Enzimas (ELISA).** De los sueros obtenidos se cuantificó IL-6 mediante el ensayo de ELISA directo. Para cuantificar IL-6 se hizo uso del kit comercial R&D Systems, Quantikine, ELISA Human IL-6 con un formato de 96 pozos, con una longitud de ensayo de 4.5 horas, una sensibilidad de 15.1 pg/ml y un rango de ensayo de 31.20 -2000 pg/ml. Las muestras que fueron analizadas, se descongelaron 3 horas previas a realizar el ensayo. La microplaca y el reactivo fueron preparados acorde a los requerimientos establecidos por el proveedor. Fueron agregados 50µl del diluyente del kit (RD1-54) a cada pozo, posteriormente se añadieron 50µl de estándar para curva correspondiente, las muestras y el control. Se mezcló suavemente y se cubrió la placa, se dejó en periodo de incubación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la incubación se colocó en el lavador de placas (Bio Rad Immunowash 1575 Microplate Washer) y se programaron 4 lavados con 400µl por pozo del amortiguador de lavado. Posteriormente se agregaron 100µl de anticuerpo conjugado contra el marcador inflamatorio a evaluar a cada pozo, se cubrió la placa y se dejó incubar por 2 hrs a temperatura ambiente, al finalizar el periodo de incubación se repitieron los lavados. Posteriormente se agregaron 100µl de solución substrato a cada pozo y se dejaron incubar por 30 min a temperatura ambiente protegiéndose de la luz. Finalmente se detuvo la reacción con 100µl de solución “stop” para cada pozo y se mezcló suavemente para poder detenerla. La placa fue leída en un lector (Thermo, multiskan scent) de placas de ELISA a una longitud de onda de 450 nm.

**Aplicación de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr).** La EMTr se llevó a cabo utilizando un equipo de estimulación Magventure Pro R30, se hizo uso de dos bobinas de estimulación para las cortezas a estimular dentro del protocolo, en la cual los sujetos recibirían el tratamiento acorde a la aleatorización. Para Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli), se usó una bobina de

estimulación con figura 8 MagPro Rapid Stimulator MC-B70 con un peso en la cabeza del transductor de 2.9 kg, y dimensiones de 180x116x45/64mm, con un ángulo de 150°, una longitud de cable de 1.3 m. Diámetro interno de 23mm, diámetro exterior de 97mm, altura de disolución de 12mm y número de devanados 2x11mm. Para Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm), se utilizó una bobina Cool D-B80 Butterfly con sistema de enfriado dinámico, peso en la cabeza del transductor de 1.8 Kg, longitud de cable de 1.3 metros, dimensiones de 2x 110mm/30mm, con un ángulo de 120° altura de disolución de 12mm y numero de devanados de 2x (3+4). Las bobinas estaban articuladas con un brazo de acero montado en la pared que permite su movilidad en tres planos y facilita su colocación y fijación en un punto determinado sobre la cabeza de los pacientes mientras se aplica el tratamiento. Se hizo uso de un sillón de estimulación, cómodo, en la que los pacientes permanecieron sentados durante la sesión. Se aplicó la estimulación de acuerdo con los siguientes parámetros: intensidad 100% del umbral motor; localización sobre Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda, acorde con el método de localización de F3 mediante el sistema 10-20, en donde se tomaban las medidas Nasion a Inión, Trago a Trago para localizar vértex, posteriormente se obtenía la circunferencia del cráneo del sujeto, estos datos eran vaciados en el Sistema de Localización BA9, BA8, BA43 de Will Beam & Jeff Borckardt, Los datos obtenidos servían para obtener las coordenadas de F3 en donde se colocó la bobina de estimulación MCF-B70. Los procedimientos para la aplicación de EMTr sobre CPFdm consistieron en realizar las medidas de Nasion a Inion, Trago a Trago y Circunferencia, dichos datos se vaciaron en el programa EZ-EEG de Borckardt & Hanlon, 2015, en los cuales se buscó localizar Fpz basados de igual manera en el sistema 10-20. Las sesiones de EMTr consistieron en 1500 pulsos por sesión, divididos en 30 trenes (10s de espacio entre tren) con 50 pulsos por tren de estimulación. Los sujetos recibieron 15 sesiones en total, una sesión diaria de aproximadamente 45 minutos de EMTr de lunes a viernes, por un periodo de tres semanas. Los pacientes fueron evaluados clínicamente por semana para medir los cambios en la sintomatología clínica de la depresión.

**Protocolo de Seguridad.** Como medida precautoria de bioseguridad se contó con un carro rojo, con todo lo necesario para reanimación cardiopulmonar y con medicamentos anticonvulsivantes.

**Atención y seguimiento a los sujetos.** Los sujetos que acudieron al protocolo de investigación llevaban tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico con su servicio de salud adscrito, así como aquellos que lo realizaban de manera particular y de igual manera aquellos sujetos que tenían seguimiento psiquiátrico en la Clínica del Sistema Nervioso. El individuo y su cuidador tenían contacto diario así como atención disponible las 24 horas con los encargados del protocolo de investigación Dr. Julian V. Reyes López (Médico Especialista en Psiquiatría), así como con el Lic. en Psic. Gerardo Trejo Cruz (Psicólogo Clínico/Estudiante de la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo). También es importante destacar que el procedimiento de EMTr se realizó con la supervisión del especialista en EMTr (Dr. Julian V. Reyes López) y que la Clínica del Sistema Nervioso cuenta con numerosos especialistas laborando en la institución. Dr. Hebert Luis Hernández Montiel (Coordinador de la Maestría en Ciencias en Neurometabolismo, SNI I), Dr. René Rodríguez Valdés (Med. Especialista en Neurofisiología), Dra. Liane Aguilar Fabrè (Med. Especialista en Neurofisiología), Dr. Moisés López (Med. Especialista en Neurología), Dr. Yamil Matuk (Médico Especialista en Neurología), dos Médicos Generales (Dr. Arturo García y Dra. Daniela Zamorano), así como una enfermera (Mtra. Lorena Martínez), por lo cual el sujeto se le garantizaba una atención óptima con personal capacitado en caso de requerirlo.

El sujeto desde el inicio de su evaluación hasta la culminación de este tenía una vigilancia constante de su evolución, el sujeto tenía un seguimiento de 10 semanas total durante todo el curso del tratamiento, sin dejar de tener continuidad en el tratamiento con su Psiquiatra de cabecera. Para aquellos sujetos que no cumplían con los criterios de inclusión se les invitaba a continuar con su servicio de salud adscrito así como los servicios ofertados por la Clínica del Sistema Nervioso.

## **CAPITULO 4**

### **Análisis de los resultados.**

Para medir el efecto clínico de la EMTr sobre los síntomas de Trastorno Depresivo Mayor se llevó a cabo un análisis no paramétrico en el que se realizaron comparaciones de medias a nivel intragrupal (Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon) con los puntajes totales y por subescalas de cada una de las evaluaciones, de igual forma, se realizó un análisis no paramétrico para muestras pareadas utilizando una prueba *t de student*. Estos análisis se llevaron a cabo mediante el programa estadístico GraphPad Prism 6.

#### 4.1 Características de la muestra.

Se evaluaron un total de 50 sujetos de los cuales 26 ingresaron al estudio con una edad promedio de  $29.31 \pm 7.43$  años y un rango de 18-45; 18 mujeres (edad:  $29.58 \pm 7.33$ ) y 8 hombres (edad:  $33.6 \pm 5.81$ ), con un promedio de años de estudio de  $17.25 \pm 4.25$  años (Mujeres:  $17.42 \pm 4.43$ ; Hombres:  $16.66 \pm 3.50$ ), con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) de acuerdo al Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). Los sujetos que no ingresaron al estudio fueron descartados por presentar actividad eléctrica cerebral contraindicada para recibir tratamiento con EMTr, no cumplieron con los criterios de inclusión o no se presentaron al análisis de EEG posterior a ser evaluados de manera clínica.

*Tabla 3 Análisis descriptivo de la muestra.*

Variable	Hombre (CPFdli)	Hombre (CPFdm)	Valor de p	Mujer (CPFdli)	Mujer (CPFdm)	Valor de p
Edad	$33.2 \pm 5.78$	$33.6 \pm 5.81$	<i>ns</i>	$29.58 \pm 7.33$	$29.31 \pm 7.75$	<i>Ns</i>
Años de estudio total	$17.63 \pm 3.5$	$15.5 \pm 4.9$	<i>ns</i>	$17.63 \pm 5.50$	$16.37 \pm 3.29$	<i>Ns</i>
Número de episodios depresivos totales.	$4.86 \pm 3.76$	$5.83 \pm 5.06$	<i>ns</i>	$4.55 \pm 3.09$	$4.41 \pm 2.98$	<i>ns</i>

*Datos descriptivos de la muestra en donde se divide a la población acorde a los grupos de EMTr, se realiza un Prueba t de Student y Prueba de los rangos de signos de Wilcoxon con una p no significativa.*

## 4.2 Evaluación de síntomas depresivos y de ansiedad.

Las puntuaciones medias basales para medir la presencia de sintomatología depresiva para Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda fueron: HAM-D (31.6±5.18), HAM-A (28.86±8.10), MADRS (35.52±9.17), IDB (41.2±14.56), mientras que para Corteza Prefrontal Dorsomedial fueron HAM-D (31.53±6.15), HAM-A (32.30±7.94), MADRS (35.07±6.25), IDB (47.92±15.14). Estadísticamente no hay diferencia significativa ( $p: ns$ ) entre las medias de los puntajes obtenidas de las escalas aplicadas para cada grupo al que se le aplicó EMTr.

*Tabla 4 Comparación de puntajes pre/post tratamiento con EMTr en ambas cortezas cerebrales.*

Escala	Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli)	Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm)	Diferencia Significativa
HAM-D	31.56±5.18	31.53±6.15	p<0.0005
HAM- A	28.86±8.10	32.30±7.94	p<0.0005
MADRS	35.52±9.17	35.07±6.25	p<0.0005
IDB	41.2±14.56	47.92±15.14	p<0.0005

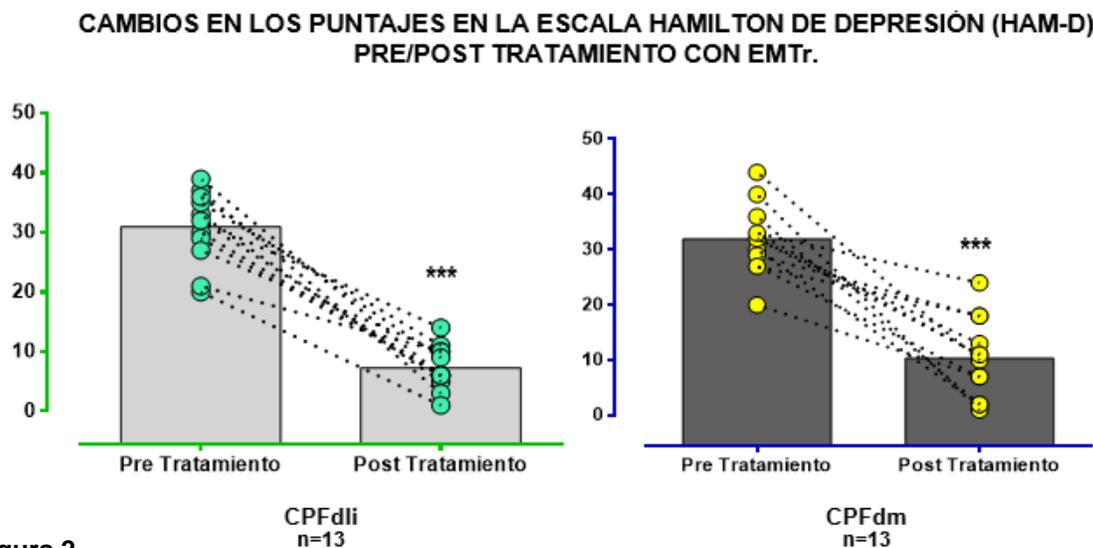
*Se muestran los datos de las medias de las puntuaciones basales de cada prueba aplicada para medir la presencia y gravedad de síntomas depresivos de los sujetos que recibieron EMTr, la tabla estable comparación entre las medias de los puntajes obtenidos de cada grupo de estimulación. Prueba t de student y Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon con una \*\*\*p<0.0005.*

El análisis del tamaño del efecto se realizó mediante el uso de la *d* de Cohen (Lakens., 2013), en el cual se mide el efecto real y el grado de significancia alcanzado por el tratamiento aplicado, mediante puntos de corte que permiten observar dicho efecto (0.50 efecto moderado, 0.80 efecto alto, ambos puntos de corte entran dentro de un rango de clínicamente significativo). Las gráficas correspondientes a la disminución de los puntajes en las escalas clinimétricas se

podrán observar en la parte inferior, en donde cada una será descrita de manera adecuada.

### 4.3 Puntajes en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D).

En la escala de la parte inferior (Figura 5) puede observarse la disminución de puntajes en la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), del lado izquierdo se aprecia los puntajes obtenidos de manera pre/ post para el grupo de Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (n=13), en este apartado se observa el comportamiento por individuo estimulado en esa corteza cerebral obteniendo una disminución promedio de 36.45% en la sintomatología para ese grupo de estimulación. Para la Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm) se pudo observar de igual manera una disminución significativa, al evaluar los porcentajes de cambio pre/post tratamiento (38.77%), este grupo estaba integrado por 13 sujetos, ambos resultados presentaron cambios que obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0.0005$ ). El tamaño del efecto obtenido con la *d de Cohen* para HAM-D fue para CPFdli: 2.53 y para CPFdm: 2.60, ambos grupos de EMTr obtuvieron puntajes significativamente altos, por lo cual se puede inferir que ambas formas de tratamiento fueron exitosas.



**Figura 2.**

*Prueba t de Student y Prueba de los rangos de signos de Wilcoxon con una  $***p < 0.0005$ . En las gráficas se pueden observar que no existen diferencias significativas entre los puntajes basales de la HAM-D entre ambos grupos de estimulación con EMTr.*

#### 4.4 Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).

Puede observarse un comportamiento similar en la aplicación de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg para ambos grupos de EMTr, de igual manera del lado izquierdo (CPFdli), es visible el cambio obtenido en la disminución de puntajes ( $p < 0.0005$ ) y un porcentaje de cambio de 39.25%. Para CPFdm puede observarse un comportamiento similar, con diferencias significativas pre/post tratamiento ( $p < 0.0005$ ) y un porcentaje de cambio de 28.51%. El tamaño del efecto en ambos grupos de estimulación son correspondientes a cambios clínicos grandes CPFdli: 2.17 y CPFdm 3.77, en el cual puede observarse un puntaje que parece indicar un mayor tamaño del efecto en aquellos sujetos que fueron estimulados sobre CPFdm.

**CAMBIOS EN LOS PUNTAJES EN LA ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ASBERG (MADRS) PRE/POST TRATAMIENTO CON EMTr.**

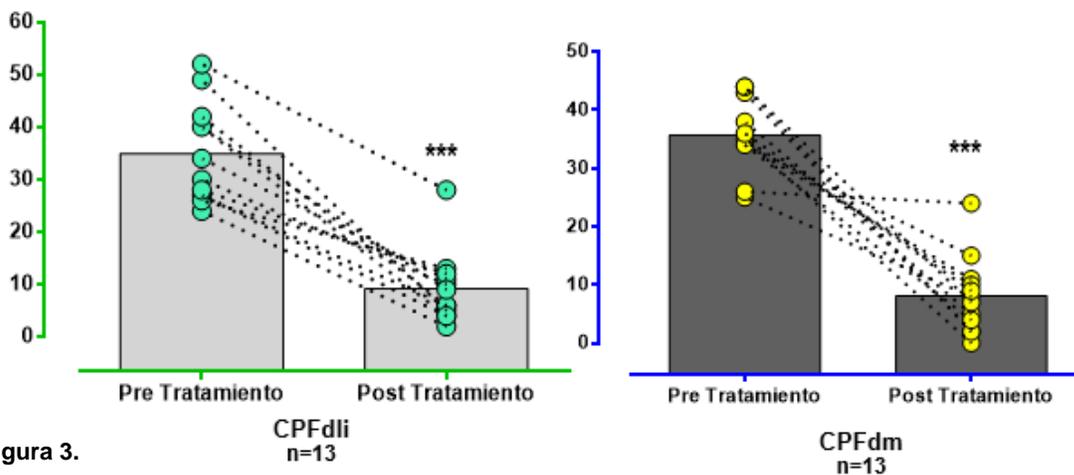


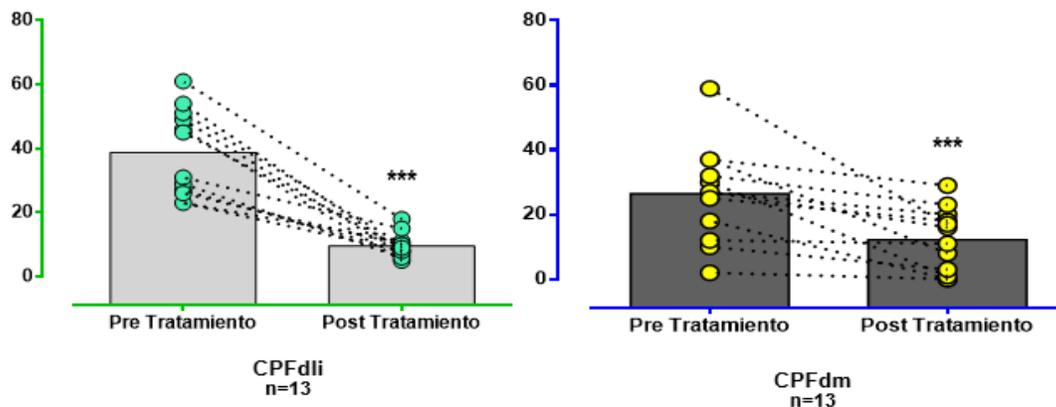
Figura 3.

Prueba *t* de Student y Prueba de los rangos de signos de Wilcoxon con una  $***p < 0.0005$ . En las gráficas se pueden observar que no existen diferencias significativas entre los puntajes basales de MADRS entre ambos grupos de estimulación con EMTr.

#### 4.5 Inventario de Depresión de Beck (IDB).

Los resultados obtenidos para el Inventario de Depresión de Beck (IDB) fueron similares en cuanto a comportamiento, como se ha referido anteriormente el Inventario de Depresión de Beck es una escala autoaplicada en donde se observa la percepción de los pacientes con respecto a la sintomatología presente en el curso de la depresión. Así mismo en el análisis, el primer grupo (CPFdli), ubicado al lado izquierdo denota cambios pre post tratamiento con diferencias significativas ( $p < 0.0005$ ) y un porcentaje de cambio de 37.88%. Por otra parte CPFdm tuvo cambios pre/post con diferencias significativas ( $p < 0.0005$ ) y un porcentaje de cambio de 25.52%. El tamaño del efecto fue analizado también en la aplicación del IDB y se obtuvo una *d* de Cohen de 1.73 para CPFdli y 2.27 para CPFdm.

**CAMBIOS EN LOS PUNTAJES EN EL INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (IDB) PRE/POST TRATAMIENTO CON EMTr.**



**Figura 4.**

*Prueba t de Student y Prueba de los rangos de signos de Wilcoxon con una  $***p < 0.0005$ . En las gráficas se pueden observar que no existen diferencias significativas entre los puntajes basales del Inventario de Depresión de Beck (IDB) entre ambos grupos de estimulación con EMTr.*

#### 4.6 Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A).

Los síntomas de ansiedad suelen tener una alta comorbilidad con la presencia y el curso del TDM, para este aspecto se hizo uso de la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-A) para medir la presencia de estos síntomas. Como se puede observar en la gráfica superior, CPFdli se encuentra del lado izquierdo, en donde se observan las barras que nos indican los cambios pre/post tratamiento, ambos resultados tuvieron diferencias significativas ( $p < 0.0005$ ) con un porcentaje de cambio de 43.85%. Para CPFdm (derecha) se puede observar un comportamiento similar a las gráficas de CPFdli con respecto a la disminución de puntajes, los cambios pre/post ( $p < 0.0005$ ) con diferencia significativa y un porcentaje de cambio de 37.86%. Para ambos grupos de estimulación pudo observarse un efecto clínico significativo con una *d* de Cohen de 1.37 (CPFdli) y de 2.46 (CPFdm).

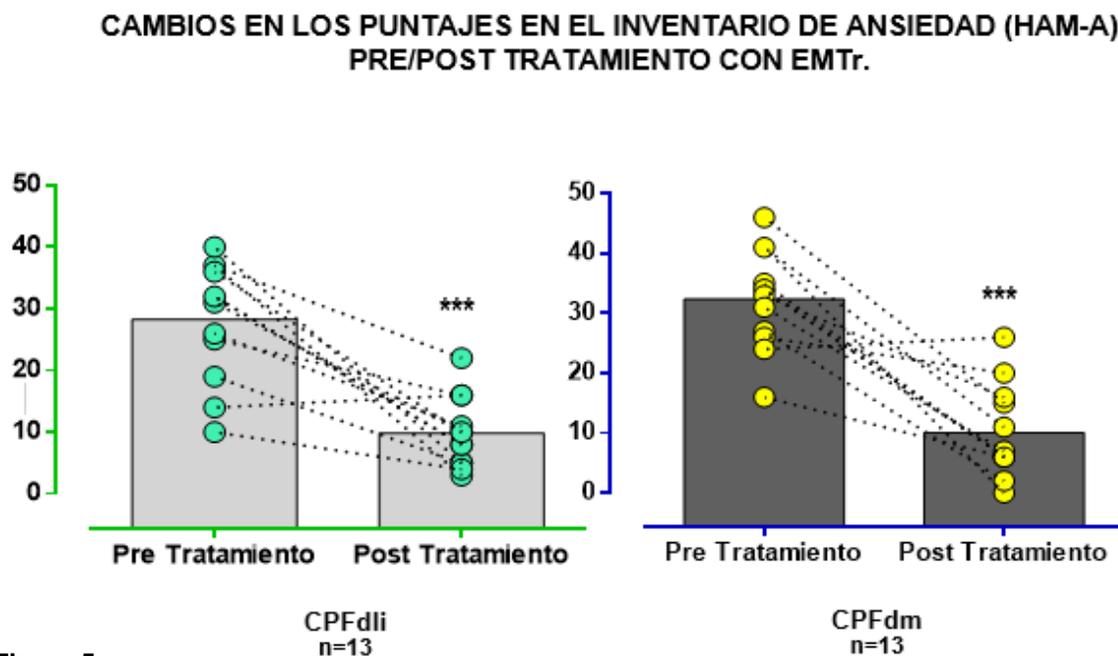


Figura 5.

Prueba *t* de Student y Prueba de los rangos de signos de Wilcoxon con una \*\*\* $p < 0.0005$ . En las gráficas se pueden observar que no existen diferencias significativas entre los puntajes basales en la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) entre ambos grupos de estimulación con EMTr.

#### 4.7 Disminución de sintomatología significativa durante el curso del TDM en los sujetos estimulados con EMTr.

Se realizó un análisis comparativo con EMTr en cada uno de los ítems evaluados en nuestra escala principal para medir síntomas depresivos (HAM-D), en el cual se examinaron los cambios ocurridos en los puntajes de manera basal y posterior al tratamiento, para ambos grupos se observan diferencias significativas pre/post tratamiento ( $p < 0.05$ ).

Tabla 5 Cambios en los síntomas depresivos con HAM pre/ post tratamiento con EMTr sobre CPFdli.

	Ítem	Puntuación Pre Tratamiento.	D.E	Puntuación Post tratamiento.	D.E	Valor de $p$
1	<b>Humor Depresivo (0-4)</b>	2.18	$\pm 1.16$	0.72	$\pm 0.90$	$P < 0.05$
2	<b>Sentimientos de culpabilidad (0-4)</b>	2.27	$\pm 0.90$	0.45	$\pm 0.84$	$P < 0.05$
3	<b>Suicidio (0-4)</b>	1.63	$\pm 1.36$	1	$\pm 0.82$	$P < 0.05$
4	<b>Insomnio Precoz (0-2)</b>	1.36	$\pm 0.92$	0.27	$\pm 0.64$	$P < 0.05$
5	<b>Insomnio Intermedio (0-2)</b>	1.54	$\pm 0.86$	0.36	$\pm 0.64$	$P < 0.05$
6	<b>Insomnio Tardío (0-2)</b>	1.54	$\pm 1.12$	0.27	$\pm 0.64$	$P < 0.05$
7	<b>Trabajo y Actividades (0-4)</b>	2.63	$\pm 1.28$	0.90	$\pm 1.04$	$P < 0.05$
8	<b>Inhibición Psicomotora (0-4)</b>	1.09	$\pm 1.30$	0.27	$\pm 0.64$	$P < 0.05$
9	<b>Agitación Psicomotora (0-4)</b>	2.27	$\pm 1.61$	1.36	$\pm 1.50$	$P < 0.05$
10	<b>Ansiedad Psíquica (0-4)</b>	1.90	$\pm 1.13$	0.81	$\pm 1.07$	$P < 0.05$
11	<b>Ansiedad Somática (0-4)</b>	1.81	$\pm 0.98$	1	$\pm 1$	$P < 0.05$
12	<b>Síntomas Somáticos Gastrointestinales (0-2)</b>	1.45	$\pm 0.82$	0.63	$\pm 0.92$	$P < 0.05$
13	<b>Síntomas Somáticos Generales (0-2)</b>	1.18	$\pm 0.98$	0.54	$\pm 0.68$	$P < 0.05$
14	<b>Síntomas Sexuales (0-2)</b>	1.09	$\pm 0.70$	0.54	$\pm 0.82$	$P < 0.05$
15	<b>Hipocondría (0-3)</b>	1.27	$\pm 1.19$	0.36	$\pm 0.92$	<i>ns</i>
16	<b>Pérdida de peso (0-2)</b>	0.81	$\pm 0.87$	0.00	$\pm 0.00$	$P < 0.05$
17	<b>Perspicacia (0-2)</b>	0.72	$\pm 1.00$	0.63	$\pm 0.92$	<i>ns</i>
18	<b>Variaciones Diurnas (0-2)</b>	1.72	$\pm 1.34$	1.18	$\pm 0.98$	<i>ns</i>
19	<b>Despersonalización (0-3)</b>	0.27	$\pm 0.90$	0.27	$\pm 0.64$	<i>ns</i>
20	<b>Síntomas Paranoicos (0-3)</b>	0.45	$\pm 0.82$	0.09	$\pm 0.30$	<i>ns</i>
21	<b>Síntomas Obsesivos y Compulsivos (0-2)</b>	0.63	$\pm 0.67$	0.18	$\pm 0.40$	<i>ns</i>

Prueba *t* de student y prueba estadística de los rangos con signo de Wilcoxon con una  $*p < 0.05$ , se encuentran diferencias significativas en ambos grupos. Los puntajes enmarcados en gris hacen referencia a los puntajes que tuvieron mayor tamaño del efecto para los sujetos estimulados en este grupo de estimulación. Los resultados se describen en la Figura 9.

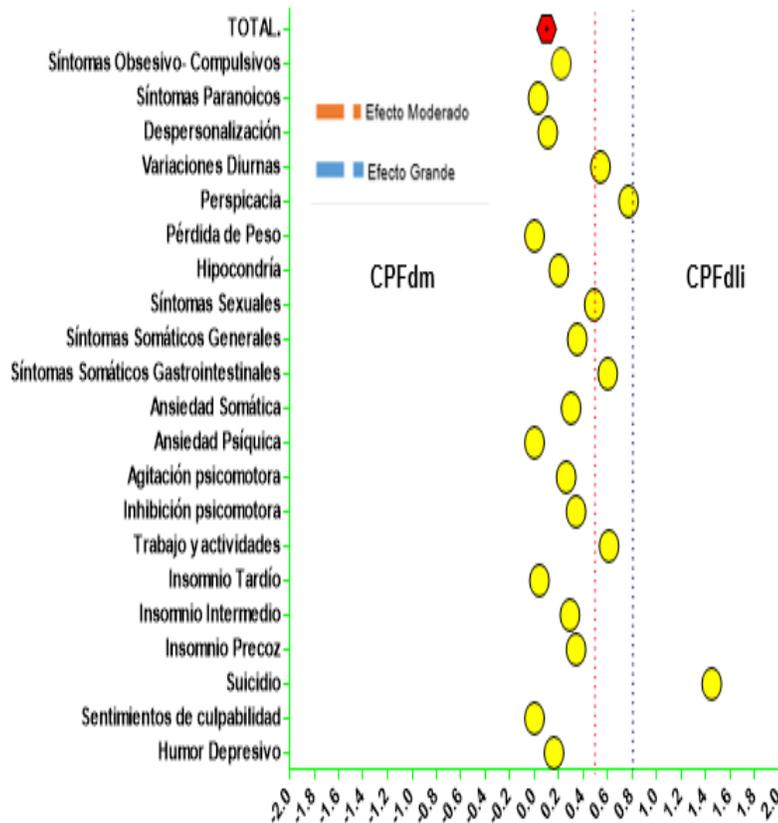
Tabla 6 Cambios en los síntomas depresivos con HAM pre/ post tratamiento con EMTr sobre CPFdm.

Item	Puntuación Pre Tratamiento.	D.E	Puntuación Post tratamiento.	D.E	Valor de $\rho$
1 Humor Depresivo (0-4)	2.9	$\pm 0.87$	0.6	$\pm 0.48$	$P < 0.05$
2 Sentimientos de culpabilidad (0-4)	2.3	$\pm 0.94$	0.5	$\pm 0.5$	$P < 0.05$
3 Suicidio (0-4)	1.7	$\pm 0.94$	0.1	$\pm 0.3$	$P < 0.05$
4 Insomnio Precoz (0-2)	1.4	$\pm 0.84$	0.1	$\pm 0.3$	$P < 0.05$
5 Insomnio Intermedio (0-2)	1.4	$\pm 0.84$	0.2	$\pm 0.4$	$P < 0.05$
6 Insomnio Tardío (0-2)	1.6	$\pm 0.48$	0.3	$\pm 0.64$	$P < 0.05$
7 Trabajo y Actividades (0-4)	3.3	$\pm 1.17$	0.4	$\pm 0.48$	$P < 0.05$
8 Inhibición Psicomotora (0-4)	1.4	$\pm 1.82$	0.1	$\pm 0.3$	$P < 0.05$
9 Agitación Psicomotora (0-4)	2.3	$\pm 0.84$	1	$\pm 1.18$	$P < 0.05$
10 Ansiedad Psíquica (0-4)	2.4	$\pm 1.41$	0.8	$\pm 1.07$	$P < 0.05$
11 Ansiedad Somática (0-4)	2	$\pm 0.84$	0.7	$\pm 1.00$	$P < 0.05$
12 Síntomas Somáticos Gastrointestinales (0-2)	1.5	$\pm 0.67$	0.2	$\pm 0.4$	$P < 0.05$
13 Síntomas Somáticos Generales (0-2)	1.7	$\pm 0.70$	0.33	$\pm 0.47$	$P < 0.05$
14 Síntomas Sexuales (0-2)	1.5	$\pm 0.78$	0.22	$\pm 0.41$	$P < 0.05$
15 Hipocondría (0-3)	0.8	$\pm 0.69$	0.2	$\pm 0.6$	ns
16 Pérdida de peso (0-2)	0.6	$\pm 0.48$	0.00	$\pm 0.00$	ns
17 Perspicacia (0-2)	0.3	$\pm 0.67$	0.1	$\pm 0.3$	ns
18 Variaciones Diurnas (0-2)	1.3	$\pm 0.43$	0.7	$\pm 0.78$	ns
19 Despersonalización (0-3)	0.9	$\pm 0.73$	0.2	$\pm 0.6$	ns
20 Síntomas Paranoicos (0-3)	0.5	$\pm 0.70$	0.1	$\pm 0.3$	ns
21 Síntomas Obsesivos y Compulsivos (0-2)	0.3	$\pm 0.48$	0.1	$\pm 0.3$	ns

Prueba *t* de student y prueba estadística de los rangos con signo de Wilcoxon con una  $*p < 0.05$  en la que se observa existe diferencias significativas en ambos grupos.

Posterior a este análisis se llevó a cabo una evaluación del tamaño del efecto para establecer una entre los sujetos estimulados sobre CPFdli y CPFdm, en esta gráfica pueden observarse dicho tamaño del efecto y hacía que corteza cerebral estimulada existe una mayor tendencia con respecto al ítem evaluado, lo cual nos estaría describiendo de manera teórica cuál de estos dos sitios de estimulación tendría una mayor respuesta con EMTr con respecto de los síntomas presentados en ambos grupos. Esta tendencia no mostró diferencias significativas entre grupos en los ítems que HAM-D evalúa, por lo cual podría decirse que ambas formas de EMTr parecieran comportarse de manera similar.

**COMPARACIÓN DEL TAMAÑO DEL EFECTO EN DOS GRUPOS DE EMTr POST TRATAMIENTO EN LOS SÍNTOMAS VALORADOS POR LA ESCALA DE HAMILTON DE DEPRESIÓN (HAM-D)**



**Figura 6.**

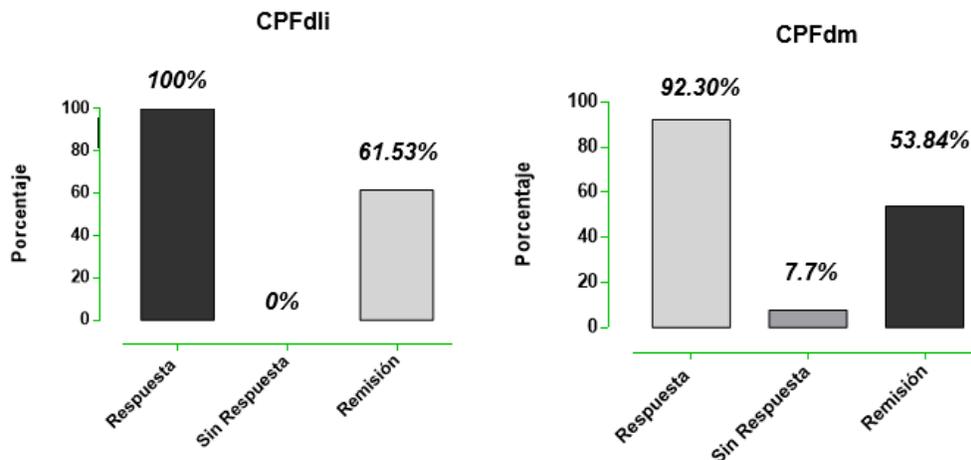
En el análisis de la gráfica se puede observar los dos sitios de estimulación (CPFdm y CPFdli) así como los puntajes finales obtenidos posteriores a EMTr (eje x), en el eje y se encuentran los ítems que valoran la gravedad de los síntomas de la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D). Como se aprecia en la gráfica las líneas en colores rojo y azul delimitan el tamaño del efecto de moderado (rojo) y tamaño del efecto grande (Azul), en la que los puntajes en los que la EMTr parece lograr un mayor efecto aplicándose a CPFdli son aquellos relacionados con síntomas sexuales ( $0.54 \pm 0.82$ ), síntomas gastrointestinales ( $0.64 \pm 0.92$ ), trabajo y actividades ( $0.4 \pm 0.48$ ) así como mayor efecto sobre aspectos relacionados con el suicidio ( $0.1 \pm 0.92$ )

Los cambios en la disminución de los puntajes observados en las gráficas de las diferentes escalas clínicas son altamente significativos como ya se había mencionado ( $p < 0.05$ ), al igual que el efecto clínico que se pudo observar al utilizar *d de Cohen*. De igual manera al revisar el porcentaje de respuesta y remisión en ambos grupos de estimulación, se encontró que el 100% de los sujetos estimulados sobre CPFdi tuvieron una respuesta favorable al tratamiento en comparación de 92.30% de los sujetos estimulados sobre CPFdm. En el caso de los sujetos que presentaron remisión en sus síntomas fue de 61.53% en aquellos estimulados sobre CPFdi, mientras que 53.84% de los sujetos del grupo de CPFdm tuvo remisión de síntomas.

*Tabla 7 Porcentaje de individuos de ambos grupos de EMTr que presentaron Respuesta y Remisión al tratamiento.*

<i>Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda.</i>	(%) <i>n= 13 sujetos.</i>	<i>Corteza Prefrontal Dorsomedial.</i>	(%) <i>n= 13 sujetos.</i>
Respuesta (Disminución >50% de los síntomas)	100	Respuesta (Disminución >50% de los síntomas)	92.30
Remisión.	61.53	Remisión.	53.84
Sin Respuesta. (Disminución <50% de los síntomas)	0	Sin Respuesta. (Disminución <50% de los síntomas)	7.7

## COMPARACIÓN EN PORCENTAJE DE LA RESPUESTA ANTIDEPRESIVA EN AMBOS GRUPOS DE ESTIMULACIÓN.



**Figura 7**

Se realizó la comparación en la respuesta antidepresiva entre ambos grupos estimulados con EMTr en donde el grupo estimulado con EMTr sobre la CPFdli obtuvo un mayor porcentaje de respuesta (100%) en comparación con los sujetos que fueron estimulados sobre la CPFdm (92.30%), de igual manera el índice de remisión fue mayor en el grupo de CPFdli (61.53%), donde los sujetos con estimulación sobre la CPFdm obtuvieron una remisión de 53.84%.

### 4.8 Tratamiento farmacológico.

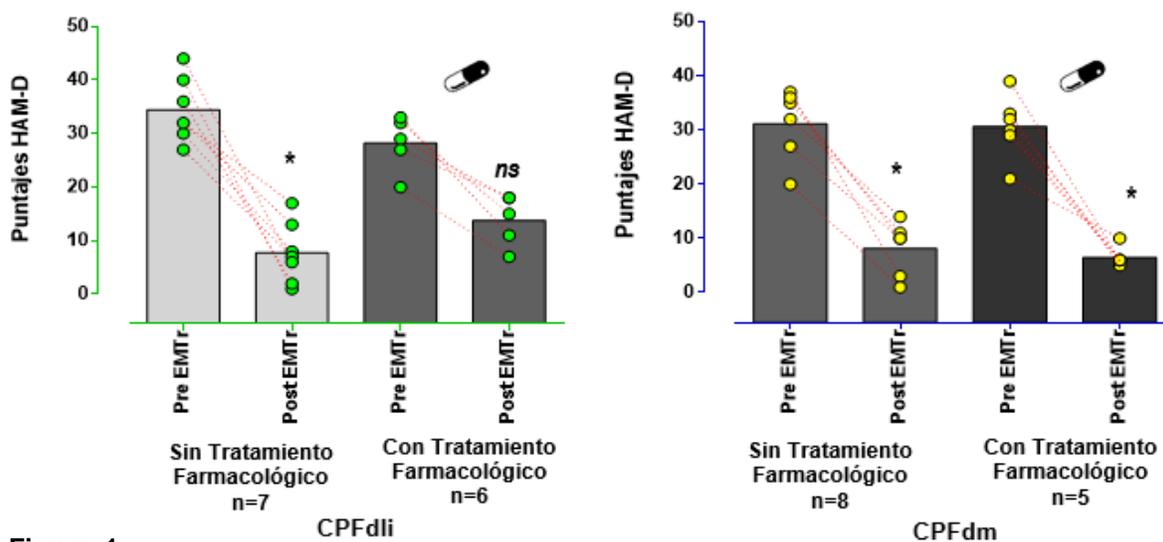
La composición de la muestra tuvo un mínimo porcentaje de sujetos bajo tratamiento farmacológico, ya que eran sujetos que aunque habían tenido episodios de depresión previos no habían consumido tratamiento farmacológico alguno o lo habían abandonado con una temporalidad mayor a 2 años. En la tabla se observa el número de sujetos que traían una dosis farmacológica estable con una temporalidad > 6 meses, presentándose un mayor número bajo tratamiento farmacológico en aquellos sujetos que fueron estimulados en CPFdli (6) en comparación con aquellos que fueron estimulados en CPFdm (5), ambos grupos el tratamiento farmacológico de elección fueron los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS).

*Tabla 8 Sujetos bajo tratamiento farmacológico incluidos en los grupos de EMTr.*

<b>Corteza estimulada</b>	<b>Número de sujetos</b>	<b>Tipo de fármaco prescrito</b>	<b>Tiempo de consumo.</b>
<b>Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFdli)</b>	6	ISRS	>6 meses
<b>Corteza Prefrontal Dorsomedial</b>	5	ISRS	>6 meses

*Se comparó el efecto del tratamiento al dividir la muestra en sujetos que no tenían tratamiento farmacológico (CPFdli n=7, CPFdm n= 8) y aquellos sujetos que contaron con tratamiento farmacológico a lo largo del tratamiento, ambos grupos no presentaron diferencias significativas (p=ns) previo a recibir EMTr. En ambos grupos (con tratamiento vs sin tratamiento farmacológico) puede observarse cambios significativos (p<0.0005) post tratamiento con EMTr, y puede observarse que la mejoría de los síntomas en ambos grupos presentan disminución en los síntomas depresivos en HAM.*

**COMPARACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS DE EMTr CON Y SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**



**Figura 1.**

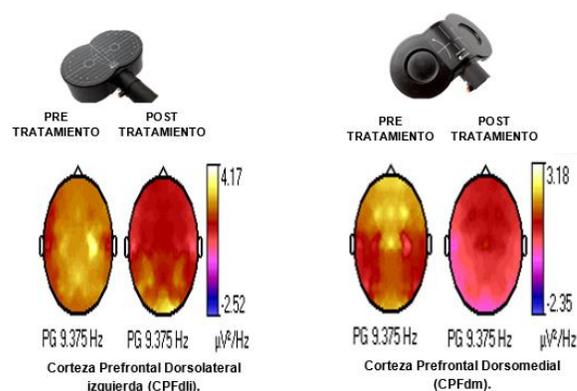
Cambios observados en ambos grupos de estimulación, la muestra se dividió entre sujetos que tenían un tratamiento farmacológico estable acorde a los criterios de inclusión que recibieron EMTr, y que fueron evaluados con la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), los cambios en los puntajes pre/post en el grupo estimulado sobre CPFdli sin tratamiento farmacológico tuvieron diferencia significativa con una  $*p<0.05$ , para el grupo con tratamiento farmacológico no hubo diferencias significativas. En el caso del grupo estimulado sobre CPFdm hubo diferencias significativas pre/post tratamiento con una  $*p<0.05$  en ambos grupos (con y sin tratamiento farmacológico).

#### **4.9 Análisis de Electroencefalograma.**

Se realizaron análisis de banda ancha de manera inicial, en donde se puede observar incrementos en las bandas lentas en tres sujetos (2 en el lado derecho y 1 en el lado izquierdo). Mientras que para 7 sujetos se presentaron incremento en ondas rápidas en 6 sujetos del lado derecho (F8) otro en un solo sujeto con actividad bilateral.

Como aproximación inicial se realizó un registro de las frecuencias en el EEG, en los sujetos del estudio, para descartar en el cual puede observarse de manera inicial un incremento de actividad alfa en áreas frontales, posterior al tratamiento con EMTr

se observa un cambio en la actividad eléctrica cerebral, con respecto a la frecuencia alfa normalizándose hacia áreas posteriores.

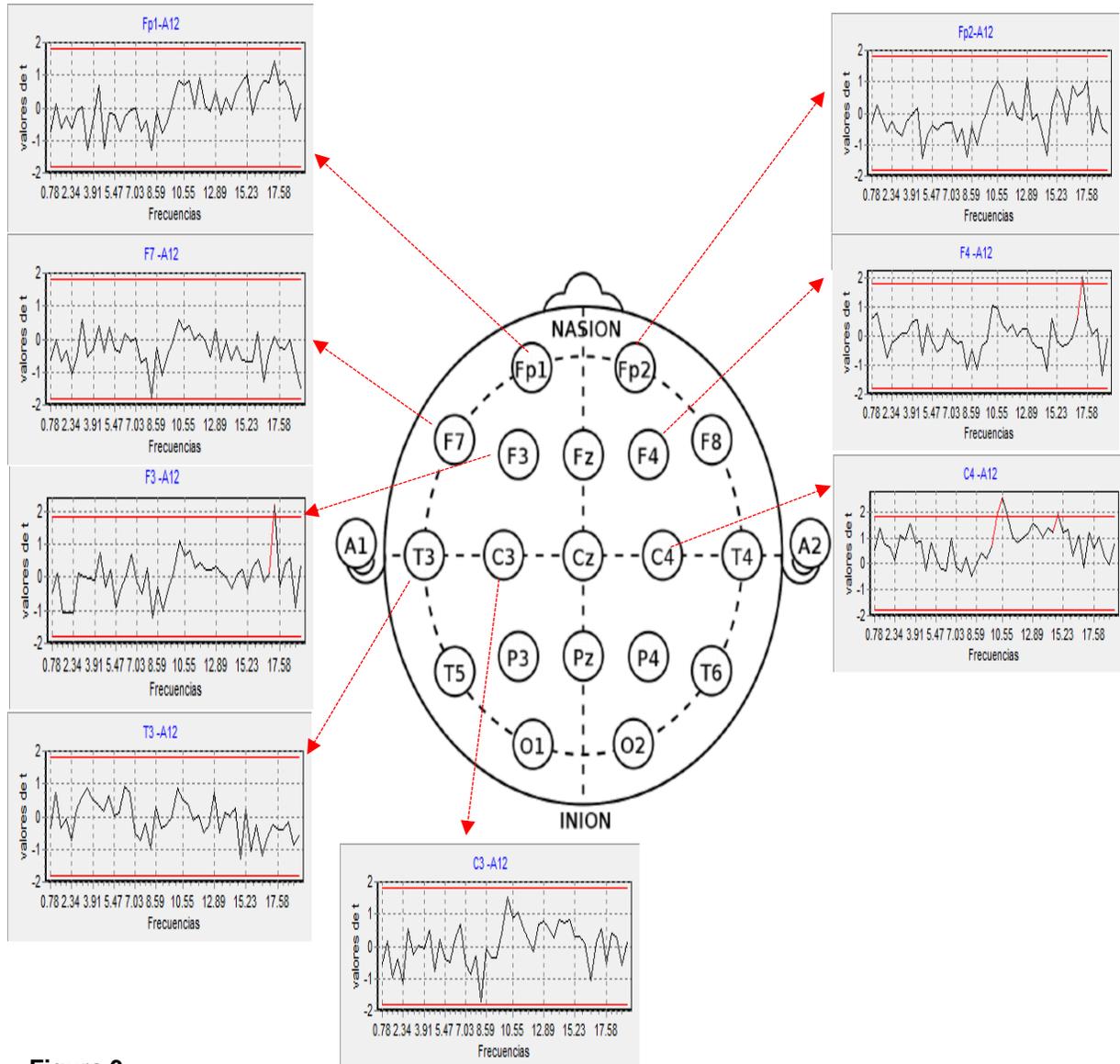


**Figura 9.** En el esquema de la parte superior puede observarse la evaluación realizada a dos sujetos uno de cada grupo de estimulación respectivamente (CPFdl y CPFdm) en cada uno se observan la presencia excesiva de ondas alfa en áreas frontales, mientras que posterior a la EMTr, esa actividad excesiva comienza a normalizarse desplazándose hacia áreas anteriores.

De igual manera se realizaron análisis espectrales de medidas de banda estrecha, en los diferentes momentos del curso del tratamiento con EMTr (Pre/Post tratamiento. Durante la primera fase (Pre/Post) la actividad eléctrica cerebral no presentó diferencias significativas al realizarse un análisis de valores mediante *t* de student.

## ANÁLISIS ESPECTRAL.

### PRE TRATAMIENTO / POST TRATAMIENTO CON EMTr.



**Figura 3.**

Como puede observarse en la imagen anterior se tomaron las ventanas FP1, FP2, F7, F3, F4, T3, C3, C4 del EEG que corresponde a áreas frontales. Como puede apreciarse en cada ventana seleccionada, en el eje Y se encuentran los valores de t, mientras que en el eje X encontramos las frecuencias. Las líneas en color rojo (superior e inferior), representan los límites al 5%.

#### 4.10 Interleucina 6 (IL-6).

##### Análisis descriptivo.

La población estudiada fue de una n de 18 sujetos (12 mujeres, 6 hombres) con una edad promedio de  $28.72 \pm 7.43$  años. Los sujetos que participaron en el estudio también fueron evaluados en estatura, cintura, porcentaje de grasa.

*Tabla 9 Características antropométricas y de composición corporal (porcentaje de grasa pre/post tratamiento con EMTr).*

Variable	Hombre	Mujer
Edad (años)	$32 \pm 5.32$	$25.75 \pm 10.33$
Peso (Kilogramos)	$90.4 \pm 6.35$	$67.2 \pm 3.56$
Estatura (Centímetros)	$180 \pm 5.2$	$166 \pm 4.53$
Cintura	$97.6 \pm 7.65$	$72.3 \pm 8.56$
% de grasa.	$23.5 \pm 5.67$	$29.63 \pm 6.78$

Los resultados analizados de la IL-6 reportan niveles basales de  $2.53 \pm 1.96$  Pg/ml

Al realizar el análisis de IL-6 se pudo observar que no existen diferencias significativas ( $p: ns$ ) en cuanto a cambios ocurridos en grupo pre vs post por grupo de EMTr.

De igual manera las de la concentración en Pg/ml de IL-6 es menor con respecto a lo reportado los límites de detección marcados en la literatura (K. Jarventausta et al 2017).

Tabla 10 Concentraciones de IL-6 en los sujetos de ambos grupos de EMTr.

CPFdli Concentraciones Pre tratamiento (Pg/ml)	CPFdli Concentraciones Post tratamiento (Pg/ml)	CPFdm Concentraciones Pre Tratamiento (Pg/ml)	CPFdm Concentraciones Post tratamiento (Pg/ml)	Valor de p
2.53±1.96	2.04±2.10	1.26±0.36	2.34±1.84	ns

Prueba t de student y prueba estadística de los rangos con signo de Wilcoxon con una p no significativa (ns) en la que no se observa existan diferencias significativas en ambos grupos de estimulación (pre/post tratamiento).

**CAMBIOS PRE/ POST TRATAMIENTO DE SUJETOS DE AMBOS GRUPOS DE EMTr.**

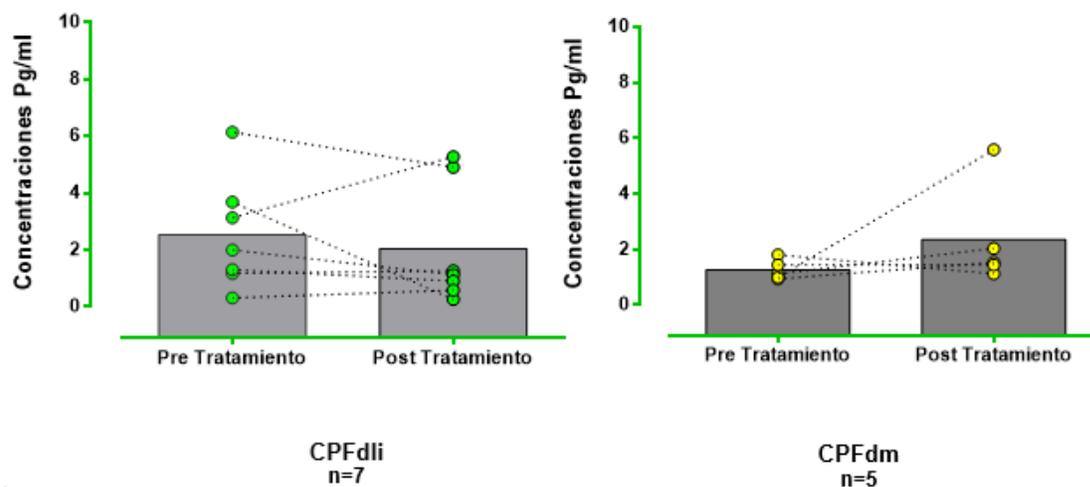


Figura 11.

Prueba t de Student y Prueba de los rangos de signos de Wilcoxon. En la imagen se puede observar los niveles de IL-6 pre y post tratamiento por cada grupo de EMTr, no existe diferencias significativas en ambos grupos de estimulación que nos permita determinar la relación entre IL-6 con la EMTr. Como se menciona anteriormente los niveles de IL-6 presentados en la población del estudio es menor a los niveles marcados por la literatura.

CAMBIOS PRE/ POST TRATAMIENTO DE LOS NIVELES DE IL-6 EN SUJETOS CON TRATAMIENTO DE EMTr.

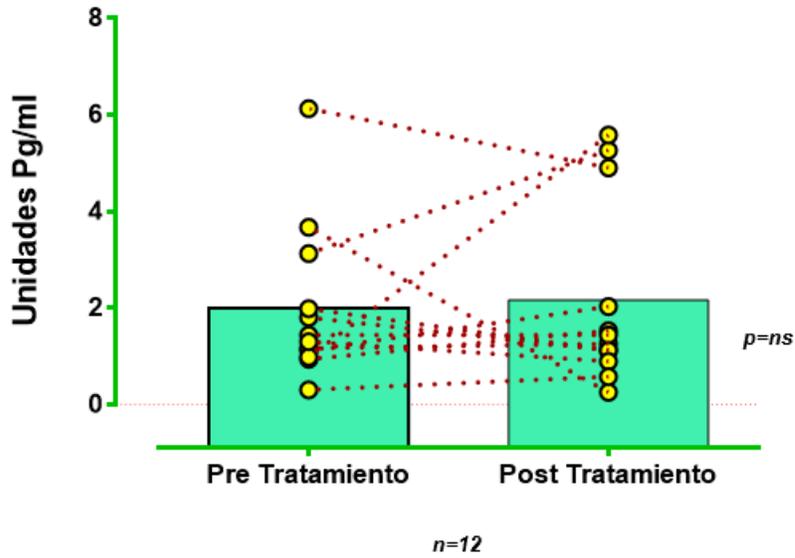


Figura 12

En la gráfica se observan los niveles de IL-6 pre/ post tratamiento de ambos grupos de investigación, no se encontraron diferencias significativas ( $p=ns$ ).

## **CAPITULO 5**

### **DISCUSIÓN.**

El presente estudio presentó dos formas de EMTr en dos blancos anatómicos diferentes de la corteza prefrontal, en el caso del grupo que realizó estimulación sobre la Corteza Prefrontal Dorsomedial (CPFdm), se pudo observar cambios similares a nivel clínico con respecto a los sujetos estimulados sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda, que es el área de la corteza cerebral autorizada por las guías clínicas internacionales para el tratamiento para Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Por otra parte esta investigación sienta precedente al utilizar una frecuencia excitatoria menor (5Hz) en comparación con lo reportado por Downar, J., 2013 quien realizó EMTr a 10 Hz obteniendo resultados que reflejaban una mejoría clínica en los sujetos estimulados en esa zona, por lo cual podría indicar que la EMTr en CPFdm a la frecuencia empleada en este estudio podría generar efectos similares que en la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda. Sin embargo también se pudo observar que el tamaño del efecto aunque de manera global parecía favorecer en las escalas empleadas para medir los síntomas de TDM a la CPFdm, el análisis que se realizó del tamaño del efecto entre las medias post tratamiento de ambos grupos, nos demuestra que el comportamiento con respecto a la mejora clínica es similar, exceptuando en ámbitos que tienen que ver con síntomas referentes al suicidio o trabajo y actividades de la vida diaria, en donde de manera clara se observa el tamaño del efecto es mayor con respecto a la CPFdi. Esto nos sugeriría que la habitual forma de EMTr continuaría siendo la más efectiva, lo cual favorece en cuanto a costos y la mejora en cuanto a la vida media del equipo. Sin embargo, cabe destacar que otros aspectos que podrían explorarse al estar realizando las comparaciones entre grupos serían los relacionados a aspectos de impulsividad, flexibilidad cognitiva, consumo de alcohol, calidad de vida, así como la permanencia de la disminución o la remisión sintomatológica por un tiempo prolongado posterior al tratamiento. Los cambios observados en el EEG aunque mostraron ciertos cambios posteriores al tratamiento, valdría la pena explorar más a fondo dichos cambios con una n mayor para poder realizar otro tipo de análisis

estadístico que nos permita vislumbrar aspectos que durante este estudio podrían no haberse detectado. Los niveles de interleucina 6 de igual manera pese a arrojar diferencias no significativas, podría obtenerse mayor información al realizar un análisis que englobe a otros marcadores de inflamación así como el aumento de la  $n$  de nuestra población, ya que la  $n$  reclutada no demostró cambios estadísticos significativos en el valor de  $p$ .

## **CAPITULO 6**

### **CONCLUSIONES.**

Ambos grupos de EMTr parecen comportarse de manera similar en cuanto a resultados clínico se refiere, ya que al analizar los resultados se observa la disminución de los síntomas depresivos en las diferentes escalas que se aplicaron, de igual manera el tamaño del efecto del tratamiento parece corroborar dicha hipótesis por lo cual se observa que la intervención aplicada nos da un resultado favorable en cuanto a mejoría en el aspecto clínico.

Por otra parte la n alcanzada en este estudio es reducida en cuanto al número de participantes por grupo, esto podría limitar los resultados que se obtuvieron, sobre todo en la nueva área anatómica sobre la que se está estimulando que es la Corteza Prefrontal Dorsomedial, ya que el alcance y las observaciones con respecto a esta área blanco anatómico debe estudiarse más a fondo, en especial debido a que se está ocupando una frecuencia (5Hz) que hasta ahorita no se ha aplicado con respecto a esta estructura anatómica.

Para poder ahondar de manera más específica sobre los alcances de la CPFdm con respecto al TDM, hace falta realizar evaluaciones respecto a aspectos de personalidad y neuropsicológicos que nos brinden más información sobre el impacto que tiene la sintomatología de depresión sobre aspectos cognitivos durante el curso de la patología.

La evaluación de la IL-6 no arrojó diferencias significativas en cuanto a cambios pre post tratamiento, esto podría deberse a la n utilizada para medir el metabolito, y que pudiera estar delimitando los resultados obtenidos en el análisis.

La inclusión de otros marcadores relacionados con el aumento de inflamación durante los síntomas depresivos podrían apoyar a la teoría de dicha elevación en los niveles inflamatorios, otro aspecto que se observó en cuanto a los niveles obtenidos en los sujetos que se analizaron en los estudios fue que se encontraban por debajo de algunos parámetros establecidos por la literatura científica.

## CAPITULO 7

### Bibliografía.

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2000.
2. Andrew H. Miller, Vladimir Maletic, Charles L. Raison. (2009) Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. USA
3. Akil, H., Gordon, J., Hen, R., Javitch, J., Mayberg, H., McEwen, B.,... & Nestler, E. J. (2017). Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
4. Barbas, H., & Zikopoulos, B. (2007). The prefrontal cortex and flexible behavior. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 13(5), 532–545.  
<http://doi.org/10.1177/1073858407301369>
5. Baskaran, A; Miley, R; McIntyre, RS. (2012). The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*. 63(4): 507-13. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.021
6. Berthold-Losleben, M., & Himmerich, H. (2008). The TNF- $\alpha$  System: Functional Aspects in Depression, Narcolepsy and Psychopharmacology. *Current Neuropharmacology*, 6(3), 193–202.  
<http://doi.org/10.2174/157015908785777238>
7. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 151: 979-986
8. Berg, J. M., Kennedy, J. C., Dunlop, B. W., Ramirez, C. L., Stewart, L. M., Nemeroff, C. B., & Craighead, W. E. (2017). The structure of personality disorders within a depressed sample: Implications for personalizing treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 1, 59-64.
9. Brakowski, J., Spinelli, S., Dörig, N., Bosch, O. G., Manoliu, A., Holtforth, M. G., & Seifritz, E. (2017). Resting state brain network function in major depression—Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. *Journal of psychiatric research*.

10. Brennan, B. P., Admon, R., Perriello, C., LaFlamme, E. M., Athey, A. J., Pizzagalli, D. A., & Jensen, J. E. (2017). Acute change in anterior cingulate cortex GABA, but not glutamine/glutamate, mediates antidepressant response to citalopram. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 269, 9-16.
11. Carpenter, L. L., Aaronson, S. T., Clarke, G. N., Holtzheimer, P. E., Johnson, C. W., McDonald, W. M., & Schneider, M. B. (2017). rTMS with a two-coil array: Safety and efficacy for treatment resistant major depressive disorder. *Brain Stimulation*.
12. Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., Amaral-Silva, H., Tannous, J., Wu, M. J., & Soares, J. C. (2017). Hippocampal subfield volumes in mood disorders. *Molecular psychiatry*.
  
13. Cengiz, T; Hakan, K; Okan, C; Vardal, E; Abay, E. (2003). Increased serum tumor necrosis factor alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*. (170)4: 429-433. PMID:12955291
14. Downar, J; Dastakalakis, Z. (2013). New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimul*. 6(3):231-40. doi: 10.1016/j.brs.2012.08.006
15. Downar, J., Geraci, J., Salomons, T. V., Dunlop, K., Wheeler, S., McAndrews, M. P., & Flint, A. J. (2014). Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biological psychiatry*, 76(3), 176-185.
16. Escobar, A. (2004). *Neurobiología de la Depresión*. Ed. Temas Selectos de Neurociencias III. UAM-MÉXICO. 181-190.
17. Fitzgerald P. (2004), Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy: ¿complementary or competitive therapeutic options in depression? *Australia Psychiatry* 12(3): Thase ME.
18. Fitzgerald PB, Brown T, Marston NAU, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2003) A double-blind placebo controlled trial of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression.



28. Iseger, T. A., Korgaonkar, M. S., Kenemans, J. L., Grieve, S. M., Baeken, C., Fitzgerald, P. B., & Arns, M. (2017). EEG connectivity between the subgenual anterior cingulate and prefrontal cortices in response to antidepressant medication. *European Neuropsychopharmacology*, 27(4), 301-312.
29. Jeong, H.-G., Ko, Y.-H., Han, C., Kim, Y.-K., & Joe, S.-H. (2013). Distinguishing Quantitative Electroencephalogram Findings between Adjustment Disorder and Major Depressive Disorder. *Psychiatry Investigation*, 10(1), 62–68. <http://doi.org/10.4306/pi.2013.10.1.62>
30. John, ER; Prichep, LS. (2006). The relevance of QEEG to the evaluation of behavioral disorders and pharmacological interventions. *Clin EEG Neuroscience*. 37(2): 135-43. doi: 10.1177/155005940603700210
31. Jorge J. González-Olvera, Josefina Ricardo-Garcell, Maria de Lourdes García-Anaya, Edgar Miranda-Terres, Ernesto Reyes-Zamorano, Gabriela Armas-Castañeda. (2013), EEG source analysis in patients receiving 5-Hz transcranial magnetic stimulation as antidepressant treatment. *Salud Mental*. (36)3: p.213-218. MÉXICO.
32. Jaworska, N., Yücel, K., Courtright, A., MacMaster, F. P., Sembo, M., & MacQueen, G. (2016). Subgenual anterior cingulate cortex and hippocampal volumes in depressed youth: the role of comorbidity and age. *Journal of affective disorders*, 190, 726-732.
33. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M (1999) Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 46(10)
34. Ku, S. M., & Han, M. H. (2017). HCN Channel Targets for Novel Antidepressant Treatment. *Neurotherapeutics*, 1-18.
35. Liu, W., Mao, Y., Wei, D., Yang, J., Du, X., Xie, P., & Qiu, J. (2016). Structural asymmetry of dorsolateral prefrontal cortex correlates with depressive symptoms: evidence from healthy individuals and patients with major depressive disorder. *Neuroscience bulletin*, 32(3), 217-226.
36. Li, Y., Wang, L., Jia, M., Guo, J., Wang, H., & Wang, M. (2017). The effects of high-frequency rTMS over the left DLPFC on cognitive control in young healthy participants. *PloS one*, 12(6), e0179430.

37. Marangell LB, Martínez M, Jurdi RA, Zboyan H. (2007), Neuroestimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr.* (116): 174-181.
38. Matos, S. C., Zhang, Z., & Séguéla, P. (2015). Peripheral neuropathy induces HCN channel dysfunction in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 35(38), 13244-13256.
39. María García-Anaya, Jorge González-Olvera, Josefina Ricardo-Garcell, Gabriela Armas, Edgar Miranda, Ernesto Reyes, Gloria Adelina Otero. (2011), Clinical and electrophysiological effect of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Salud Mental.* (34)4: p. 291-299. MÉXICO.
40. Mayberg, H. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment *Br Med Bull* (2003) 65 (1): 193-207 doi:10.1093/bmb/65.1.193
41. Masuda, K., Nakanishi, M., Okamoto, K., Kawashima, C., Oshita, H., Inoue, A.,... & Kanehisa, M. (2017). Different functioning of prefrontal cortex predicts treatment response after a selective serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 214, 44-52.
42. Montoya, A., Bruins, R., Katzman, M. A., & Blier, P. (2016). The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 541.
43. Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732–741. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
44. Nejad, A. B., Fossati, P., & Lemogne, C. (2013). Self-Referential Processing, Rumination, and Cortical Midline Structures in Major Depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 666. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00666>
45. Nemeroff CB. (2007), The burden of severe depression; a review diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res*

46. Olbrich S; Arns, M (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *Int. Rev. Psych.* 604-18. doi: 10.3109/09540261.2013.816269.
47. Oxenkrug, G. (2013). Serotonin–kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Current drug targets*, 14(5), 514-521.
48. Pascual-Leone, J.M. Tormos-Muñoz. (2008), Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev. Neurol*; 46 (supl 1).
49. Patrick F. Sullivan, Michael C. Neale, Kenneth S. Kendler. (2000), Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-analysis. *Am J Psychiatry.* (157): p.1552–1562.
50. Paul B. Fitzgerald, Z. Jeff Daskalakis. (2013), Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders A Practical Guide, Springer Heidelberg New York Dordrecht London. EUA.
51. Philip, N. S., Barredo, J., van't Wout-Frank, M., Tyrka, A. R., Price, L. H., & Carpenter, L. L. (2017). Network Mechanisms of Clinical Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry.*
52. Raison, C.L, Borisov, A.S., Majer, M., Drake, D.F., Paggoni, G., Woolwine, B.J. Miller, A. H. (2009). Activation of CNS Inflammatory Pathways by Interferon-alpha: Relationship to Monoamines and Depression. *Biological Psychiatry*, 65(4) ,296-303.
53. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & The Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
54. Rubens, M. T., & Zanto, T. P. (2012). Parameterization of transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 107(5), 1257–1259. doi.org/10.1152/jn.00716.2011

55. Regnart, J., Truter, I., & Meyer, A. (2017). Critical exploration of co-occurring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, mood disorder and Substance Use Disorder. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 17(3), 275-282.
56. Sliz, D., & Hayley, S. (2012). Major Depressive Disorder and Alterations in Insular Cortical Activity: A Review of Current Functional Magnetic Imaging Research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 323. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00323>
57. Steinke, J., Gaser, C., Langbein, K., Dietzek, M., Gussew, A., Reichenbach, J. R., & Nenadić, I. (2017). Hippocampal metabolism and prefrontal brain structure: A combined 1H-MR spectroscopy, neuropsychological, and voxel-based morphometry (VBM) study. *Brain Research*, 1677, 14-19.
58. Scheuerecker, J., Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Roesner, M., Schöpf, V., Linn, J., & Frodl, T. (2010). Orbitofrontal volume reductions during emotion recognition in patients with major depression. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 35(5), 311.
59. Schwieler, L., Samuelsson, M., Frye, M. A., Bhat, M., Schuppe-Koistinen, I., Jungholm, O., & Erhardt, S. (2016). Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. *Journal of neuroinflammation*, 13(1), 51.
60. Schmauss, C. (2017). The roles of class I histone deacetylases (HDACs) in memory, learning, and executive cognitive functions: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 63-71.
61. Tik, M., Hoffmann, A., Sladky, R., Tomova, L., Hummer, A., de Lara, L. N.,... & Windischberger, C. (2017). Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *NeuroImage*, 162, 289-296.
62. Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Okada, G., Kunisato, Y, Yamawaki, S. (2014). Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(4), 487–493. <http://doi.org/10.1093/scan/nst009>
63. Young, K. D., Bodurka, J., & Drevets, W. C. (2017). Functional neuroimaging of sex differences in autobiographical memory recall in depression. *Psychological Medicine*, 1-13.

64. Weerasinghe, D., Menon, P., & Vucic, S. (2017). Hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated channels potentially modulate axonal excitability at different thresholds. *Journal of Neurophysiology*, jn-00576.

## **CAPÍTULO 8.**

### **APENDICE**

#### **Organización de la investigación.**

##### **8.1 Programa de trabajo.**

La realización del protocolo de investigación se llevará a cabo en un periodo de dos años, el cual será dividido en semestres, para programar las actividades que se llevarán a cabo durante la realización de la investigación.

Durante el 1° semestre de agosto a diciembre de 2015 se llevará a cabo la realización del protocolo de investigación programando sesiones de retroalimentación con los integrantes del comité tutorial del alumno de maestría que realiza este proyecto de investigación.

Realización de hojas clínicas, cartas de consentimiento informado.

Se programa presentación del protocolo de investigación para el día 19 de octubre de 2015 a las 13:00 horas.

Se finaliza curso de capacitación a través de internet “Protección de los participantes humanos en investigación” realizado por National Institutes of Health.

Reunión de comité tutorial durante la primera semana de diciembre de 2015.

En el curso de segundo semestre Enero-junio 2016 se buscará lanzar la convocatoria abierta que estará en apertura durante el año antes mencionado, para ingresar a los potenciales candidatos a la investigación.

Se realizará el filtraje de los pacientes y los procedimientos especificados para la investigación. Esto se realizará durante el 2° y 3° semestre del año 2016.

En el primer semestre del año 2017 se realizarán los registros de datos recabados y la redacción de la tesis, para presentarse a aprobación y la obtención de grado de Maestría.

1° SEMESTRE.	2° Y 3° SEMESTRE.	4°SEMESTRE.
Realización de protocolo.  Comité Tutorial.	Convocatoria de pacientes.  Filtraje de pacientes.  Realización de criterios diagnósticos de TDM.  Registro y clasificación de datos arrojados pre y postratamiento.  Vaciado de datos.	Redacción de Tesis.

## 8.2 Recursos materiales.

MATERIAL.	DESCRIPCIÓN.
Escala de depresión de Hamilton (HAM-D):	<p>Escala heteroaplicada.</p> <p>21 Items.</p> <p>Consistencia interna, medida con el alfa de Cronbach de antes de tratamiento 0.76 a 0.92 después de tratamiento. En pacientes deprimidos se han demostrado correlaciones altas (0,840.89 0.90).</p>
Inventario de Depresión de Beck (IDB)	<p>autoinforme de lápiz y papel compuesto por 21 ítems de tipo Likert</p> <p>Evaluación puede ser realizada con una intensidad de 0 que indica la ausencia del síntoma a 3 que es la severidad máxima del síntoma. Acorde a distintos autores existen puntuaciones de corte que pueden ir de 11 a 21 puntos. La sensibilidad de la prueba es de 0.79 y una especificidad de 0.77.</p>
Cuestionario de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).	<p>escala heteroaplicada que consta de 10 ítems</p> <p>Sus puntuaciones oscilan entre 0 y 6 puntos.</p>
Electroencefalógrafo digital de 32 canales Medicid 5 Neuronic.	<p>24 canales monopares (0.05-100) Hz</p> <p>8 canales bipolares para poligrafía (0,0.5100) Hz</p> <p>3 canales de C.C. (0-160) Hz</p> <p>1 canal de temperatura (30-40) C</p> <p>1 estimulador fotico (0.5-33) Hz</p> <p>Sistema A/D: 16 bits</p> <p>Frec. Muestreo: Hasta 500 Hz (36 canales)</p> <p>Voltaje Alimentación: (100-240) V 50/60 Hz</p> <p>Interfaz: USB</p> <p>Dimensiones: Bloque de control: (257x315x55) mm</p> <p>Peso: Bloque de control: 2.5 kg</p> <p>Bloque amplificador: (110x187x50) mm</p> <p>Bloque amplificador: 1.0 kg</p>

	Seguridad eléctrica: Clase I Tipo BF (Certificado según EN60601-1)
Pasta conductora Ten 20.	<p>Óptimo balance entre adherencia y conductividad.</p> <p>Contenido: 8 onzas. (228 gramos)</p> <p>Características: Adhesivo, Lavable, Fácil de limpiar</p>
Gorro para EEG.	Casco electrocap con montaje 10/20,
Equipo de estimulación Magventure Pro R30	<p>Forma de onda bifásica.</p> <p>Tasas de estimulación de hasta 30 pulsaciones por segundo.</p> <p>Opción de 60 pps disponible.</p> <p>Control del sistema operativo mediante un ordenador incorporado, que elimina la necesidad de un ordenador externo para establecer y controlar el tiempo de las secuencias de estímulos.</p> <p>Protocolo de almacenamiento flexible.</p> <p>Se conecta fácilmente con equipos externos a través de conectores de Entrada/Salida.</p> <p>Creación de informes.</p>
Bobina de estimulación con figura 8 MagPro Rapid Stimulator MC-B70.	<p>Peso de la cabeza del transductor de 2.9 kg.</p> <p>Dimensiones de 180x116x45/64mm, Ángulo de 150°.</p> <p>Longitud de cable de 1.3 m.</p> <p>Diámetro interno de 23mm.</p> <p>Diamétrico exterior de 97mm.</p> <p>Altura de disolución de 12mm</p> <p>Número de devanados 2x11mm.</p>
R&D Systems, Quantikine, ELISA Human IL-6.	<p>Formato de 96 pozos.</p> <p>Longitud de ensayo de 4.5 horas. Sensibilidad de 15.1 pg/ml; un rango de ensayo de 31.20 -2000 pg/ml.</p>

Equipo de cómputo de escritorio. DELL.	Rear - (4) USB 2.0, Network Port, Line in/out and Microphone Port, VGA (1), HDMI out (1), DC power Front- (2) USB 3.0, 5:1 MCR, (1)Audio Combo Jack
Archivero para expedientes de pacientes de la investigación.	Cajonera con separadores.
Artículos de papelería.	Hojas blancas, lápices, marcadores, plumas, engrapadora, grapas, folders, clips, sacapuntas, cesto de basura.

### 8.3 Presupuesto.

MATERIAL.	COSTOS.
<b>Inventario de Depresión de Beck (IDB)</b>  <b>Cuestionario de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).</b>  <b>Electroencefalógrafo digital de 32 canales Medicid 5 Neuronic.</b>  <b>Pasta conductora Ten 20</b>  <b>Gorro para EEG.</b>  <b>Equipo de estimulación Magventure Pro R30</b>  <b>Bobina de estimulación con figura 8 MagPro Rapid Stimulator MC-B70.</b>  <b>R&amp;D Systems, Quantikine, ELISA Human IL-6.</b>  <b>Equipo de cómputo de escritorio. DELL.</b>  <b>Archivero para expedientes de pacientes de la investigación.</b>  <b>Artículos de papelería.</b>	<p>El equipo y materiales a utilizar para la investigación se encuentran en las instalaciones de la Clínica del Sistema Nervioso Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.</p>

#### **8.4 Difusión.**

La difusión de este protocolo de investigación se llevó a cabo en exposición de seminarios, congresos y presentaciones en eventos, para dar a conocer las capacidades de la EMTr como una herramienta auxiliar en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor y de factores como el EEG e Interleucina 6 como posibles auxiliares para la predicción de la respuesta al tratamiento.

## **CAPÍTULO 9.**

### **Datos de identificación.**

#### **9.1 Datos de identificación.**

“Asociación entre la actividad de base del Electroencefalograma y los niveles séricos de Interleucina 6 sobre la respuesta antidepresiva de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva”.

#### **Datos de la institución.**

Clínica del Sistema Nervioso Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. (CSNFMUAQ).

#### **9.2 Datos de los investigadores.**

Licenciado en Psicología Gerardo Trejo Cruz. Segundo semestre Maestría en Ciencias en Neurometabolismo Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.

#### **Dr. Julian V. Reyes López.**

Médico especialidad en Psiquiatría

Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.

#### **Dr. René F. Rodríguez Valdés. Médico**

Especialista en Neurofisiología Clínica del Sistema Nervioso Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro (CSNFMUAQ).

#### **Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez.**

Laboratorio de Inmunología Celular y Molecular.

Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.

**Dr. Nicolás Camacho Calderón.**

Salud Infantil y Familiar/ Investigación clínica y molecular.

Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro.

**Dra. Josefina Ricardo Garcell.**

Unidad de Neurodesarrollo.

Instituto de Neurobiología- UNAM.

**Dr. Sarael Alcauter Solórzano.**

Conectividad Funcional Cerebral.

Instituto de Neurobiología- UNAM.

**9.3 De la investigación.**

“Asociación entre la actividad de base del Electroencefalograma, niveles séricos de Interleucina 6 sobre la respuesta antidepresiva de Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva”.

Palabras clave: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva, Biomarcadores, Interleucina 6. Electroencefalograma cuantitativo, Trastorno Depresivo Mayor, Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda, Corteza Prefrontal Dorsomedial. Escala de Depresión de Hamilton, Escala de Depresión Montgomery Asberg, Inventario de Depresión de Beck.

## CAPÍTULO 10.

### Anexos.

#### 10.1 Carta de consentimiento informado para pacientes

##### **ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE BASE DEL ELECTROENCEFALOGRAMA, LOS NIVELES SÉRICOS DE LA INTERLEUCINA 6 SOBRE LA RESPUESTA ANTIDEPRESIVA DE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA”.**

El objetivo del estudio es ampliar el conocimiento sobre el efecto antidepresivo de la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), en el tratamiento del Trastorno depresivo Mayor (TDM). Como parte de este estudio usted será candidato potencial para recibir tratamiento con EMTr. El responsable del proyecto es el Dr. en C. Julian V. Reyes López adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro con dirección en Calle Clavel no. 200 Col. Prados de la capilla, Querétaro, Qro. Teléfono (442)1921200 Ext. 6240. Así mismo, este estudio será realizado por el Psicólogo Gerardo Trejo Cruz estudiante del programa de Maestría en Ciencias en Neurometabolismo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

##### **Descripción del Estudio.**

**FASE DE EVALUACIÓN INICIAL:** Evaluación de presencia de síntomas depresivos (aplicación de Test), así como de su condición general (Puede ser realizada en dos sesiones, de acuerdo a su disponibilidad de tiempo).

**Registro de actividad eléctrica cerebral mediante electroencefalograma (EEG):** Se realizará la medición de la actividad eléctrica cerebral a través de esta técnica la cual no se asocia a molestias importantes y consiste en colocar electrodos en la superficie del cuero cabelludo. **Medición de Interleucina 6 (IL-6):** Se hará toma de muestra sanguínea previa y posterior al tratamiento con EMTr. Una vez que usted termine esta fase de evaluación inicial, y si no se encuentran datos que contraindiquen la EMTr; usted será invitado a recibir sesiones de EMTr.

**FASE DE ESTIMULACIÓN: Aplicación de cuestionario de seguridad:** Para saber si usted es candidato a recibir EMTr bajo las normativas éticas y de seguridad de esta investigación. **Protocolo de aplicación:** Remover objetos metálicos que pudiese tener en la cabeza, pasadores, pinzas, aretes, piercings, collares y el no usar dispositivos celulares durante las sesiones de aplicación. **Obtención de umbral Motor:** Se identificará marcando la superficie del cuero cabelludo con tinta lavable el área a estimular y la amplitud correcta con la que se aplicará la EMTr. Se realizará a través de la obtención de medidas en el cráneo y el uso de la bobina de estimulación, para obtener respuesta motora, este procedimiento toma alrededor de 10 minutos. **Tiempo de duración de las sesiones de EMTr:** 3 semanas, 5 días por semana excepto fines de semana. Duración por sesión: 45 minutos aproximadamente.

**FASE DE SEGUIMIENTO:** Aplicación de **evaluaciones clínicas**, durante su participación en el estudio.

**FASE DE EVALUACIÓN FINAL:** Aplicación de evaluaciones clínicas finales, mediciones finales de Interleucina 6 y Electroencefalograma (EEG).

A la finalización del estudio se recomienda que el paciente siga su tratamiento en la clínica, institución, servicio privado al que está adscrito.

**COSTO DE LAS EVALUACIONES:** Las sesiones de evaluación clínica, aplicación de pruebas clínicas y cognitivas; así como el registro de electroencefalograma, medición de IL-6 y las sesiones de EMTr que se le realicen durante el estudio no tienen costo alguno para usted. Si durante la evaluación clínica, el médico psiquiatra que lo evalúa para ingresar al estudio, considera necesaria la posible realización de estudios de laboratorio adicionales, le explicará los motivos por los cuales se sugieren dichos estudios y en caso de que se soliciten usted deberá cubrir el costo de acuerdo a la clasificación socioeconómica que se le ha asignado en este instituto.

**BENEFICIOS:** 1.- Es posible que algunos síntomas que usted presenta mejoren significativamente, en particular síntomas de características depresivas. 2.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución del TDM.

**CONFIDENCIALIDAD:** La información que incluya su nombre, dirección u otros datos personales solo será registrada en el expediente del protocolo de investigación, el cual solo será consultado por los investigadores involucrados en el estudio. Si los resultados de esta investigación fueran presentados en artículos científicos, congresos o reuniones médicas y científicas, su identidad no será revelada. En caso de que los estudios o las evaluaciones llevadas a cabo durante el estudio, muestren hallazgos que se consideren de importancia para la evolución y/o tratamiento del cuadro clínico, se solicitará su autorización para ser comunicados a su médico tratante.

**RIESGOS Y MOLESTIAS: Registro de EEG:** No causa ninguna molestia. Sin embargo, durante la obtención del EEG las luces centelleantes o la respiración rápida (hiperventilación) requeridas pueden desencadenar convulsiones en aquellas personas con trastornos convulsivos. El médico responsable del EEG está capacitado para cuidar de usted si esto sucede y en caso de ser necesario será acompañado al servicio de atención psiquiátrica continua.

**EMTr** puede inducir crisis convulsivas en aquellas personas que las han presentado previamente o que tienen riesgo de presentarlas; para que usted pueda ser incluido(a) en este estudio, se solicitará de forma indispensable que cuente con un EEG normal. La **EMTr** puede ser dañina para las personas que portan objetos metálicos en la cabeza (como clipajes, placas, tornillos), en los ojos o en el 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:** En caso de presentar cualquier evento no esperado (malestares, molestias o enfermedades) en el tiempo que dure este estudio, deberá comunicarlo 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. Como medida precautoria de bioseguridad la Clínica del Sistema Nervioso de la Facultad de Medicina de la UAQ cuenta con un carro rojo, con todo lo necesario para reanimación cardiopulmonar y con medicamentos anticonvulsivantes.



Sí\_\_\_\_\_

No\_\_\_\_\_

En caso de suspender mi colaboración, autorizo que sigan utilizando mi información hasta que concluya la investigación:

Sí\_\_\_\_\_

No\_\_\_\_\_

Paciente (Nombre): \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

## 10.2 Historia clínica.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**CLÍNICA DEL SISTEMA NERVIOSO**

### HISTORIA CLÍNICA.

<b>No. De Paciente:</b>							
<b>Nombre:</b>		<b>Sexo:</b>		<b>Edad:</b>	<b>Religión:</b>		
					<b>Estado Civil:</b>		
<b>Lugar/Fecha de Nacimiento:</b>		<b>Escolaridad:</b>		<b>Ocupación:</b>			
<b>Nacionalidad:</b>		<b>Domicilio:</b>		<b>Teléfono:</b>			
<b>Acompañante y/o responsable:</b>		<b>Relación:</b>		<b>Quién lo canaliza.</b>			
<b>Antropometría:</b>			<b>ANTECEDENTES CLÍNICOS.</b>				
<b>PESO:</b>	<b>TALLA:</b>	<b>IMC:</b>	<b>Neuroimagen;</b>	<b>EEG:</b>	<b>Biomarcadores/ Niveles Séricos Interleucina 6 (IL-6).</b> _____		
				<b>FMRI:</b>			
				<b>TAC:</b>			
				<b>RX:</b>			
<b>Clinimetría:</b>			<b>Quirúrgicos.</b>	<b>Traumáticos.</b>	<b>Alérgicos.</b>	<b>GINECOBSTÉTRICOS.</b>	
			<b>HAM-D</b>	<b>BDI.</b>	<b>MADRS.</b>		
<b>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.</b>					<b>Embarazos.</b>	<b>Abortos.</b>	<b>Cesáreas.</b>



**DIAGNÓSTICO.**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**OBSERVACIONES.**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Nombre y Firma del Evaluador.**

---

**Nombre y Firma del Evaluador.**

## 10.3 Pruebas Clinimétricas.

### 10.3.1. Pruebas Clinimétricas: ESCALA HAMILTON DE DEPRESIÓN

#### ESCALA DE DEPRESIÓN DE HAMILTON

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )

#### 1. HUMOR DEPRESIVO (Tristeza, desesperanza, indefensión, inutilidad)

0	1	2	3	4
Ausente	Solo se perciben estos sentimientos al ser interrogado al paciente	Estos sentimientos son manifestados espontáneamente	Manifiesta estos sentimientos de forma no verbal (expresiones faciales, posturas, voz y tendencia al llanto)	El paciente manifiesta estos sentimientos SOLO VIRTUALMENTE, mediante comunicaciones verbales y no verbales

#### 2. SENTIMIENTOS DE CULPABILIDAD

0	1	2	3	4
Ausente	Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente	Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones	Siente que la enfermedad actual es un castigo	Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

#### 3. SUICIDIO

0	1	2	3	4
Ausente	Le parece que la vida no vale la pena ser vivida	Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse	Ideas de suicidio o amenazas	Intentos de suicidio (cualquier intento serio)

#### 4. INSOMNIO PRECOZ

0	1	2
No tiene dificultad	Dificultad ocasional para dormir, por ejemplo le toma más de media hora el conciliar el sueño	Dificultad para dormir cada noche

#### 5. INSOMNIO INTERMEDIO

0	1	2
No tiene dificultad	Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche	Esta despierto durante la noche, se levanta de la cama en más de 2 ocasiones (excepto por motivos de evacuar)

#### 6. INSOMNIO TARDÍO

0	1	2
No tiene dificultad	Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir	No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

### 7. TRABAJO Y ACTIVIDADES

0	1	2	3	4
No hay dificultad	Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)	Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)	Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad	Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda

### 8. INHIBICIÓN PSICOMOTORA (lentitud de pensamiento y palabra, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)

0	1	2	3	4
Palabra y pensamientos normales	Ligero retraso en el habla	Evidente retraso en el habla	Dificultad para expresarse	Incapacidad para expresarse

### 9. AGITACION PSICOMOTORA

0	1	2	3	4
Ninguna	Juega con sus dedos	Juega con sus manos, cabello, etc.	No puede quedarse quieto ni permanecer sentado	Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios

### 10. ANSIEDAD PSÍQUICA

0	1	2	3	4
No hay dificultad	Tensión subjetiva e irritabilidad	Preocupación por pequeñas cosas	Actitud aprensiva en la expresión o en el habla	Expresa sus temores sin que le pregunte

### 11. ANSIEDAD SOMÁTICA (Signos físicos concomitantes de ansiedad tales como: Gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, etc. Cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas. Respiratorios: hiperventilación, suspiros. Frecuencia de micción incrementada. Transpiración).

0	1	2	3	4
Ausente	Ligera	Moderada	Severa	Incapacitante

### 12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINALES

0	1	2
Ninguno	Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen	Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

### 13. SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES

0	1	2
Ninguno	Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad	Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2.

### 14. SINTOMAS SEXUALES (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales):

0	1	2
Ausente	Débil	Grave

3

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

## 15. HIPOCONDRIA

<b>0</b> Ausente	<b>1</b> Preocupado de si mismo (corporalmente )	<b>2</b> Preocupado por su salud	<b>3</b> Se lamenta constantemente, solicita ayuda
---------------------	--	--	--

## 16. PÉRDIDA DE PESO

<b>0</b> Pérdida de peso inferior a 500 gr. en semana	<b>1</b> Pérdida de más de 500 gr. en una semana	<b>2</b> Pérdida de más de 1 Kg. en una semana
---	--	--

## 17. PERSPICACIA

<b>0</b> Se da cuenta que esta deprimido enfermo	<b>1</b> Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	<b>2</b> No se da cuenta que está enfermo
--	--	--

## 18. VARIACIONES DIURNAS

A. Comprobar si los síntomas son mayores por la mañana o por la tarde. Si no hay cambios, puntuar 2

<b>0</b> No hay variación	<b>1</b> Empeora por la mañana	<b>2</b> Empeora por la tarde
------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

B. Cuando haya variaciones, anotar su intensidad. Si no hay variación puntuar 0

<b>0</b> No hay variación	<b>1</b> Ligera	<b>2</b> Intensa
------------------------------	--------------------	---------------------

## 19. DESPERSONALIZACIÓN (Sentido de irrealidad, ideas nihilísticas)

<b>0</b> Ausente	<b>1</b> Ligera	<b>2</b> Moderada	<b>3</b> Grave
---------------------	--------------------	----------------------	-------------------

## 20. SÍNTOMAS PARANOICOS

<b>0</b> Ninguno	<b>1</b> Sospecha de algún síntoma	<b>2</b> Ideas de referencia	<b>3</b> Alucinaciones y manía persecutoria
---------------------	---------------------------------------	---------------------------------	---

## 21. SINTOMAS OBSESIVOS Y COMPULSIVOS

<b>0</b> Ninguno	<b>1</b> Ligeros	<b>2</b> Graves
---------------------	---------------------	--------------------

TOTAL:

### 10.3.2. MINI-International Neuropsychiatric Interview

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CUMPLE LOS CRITERIOS	DSM-IV	ICD-10	
A EPISODIO DEPRESIVO MAYOR	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recidivante	F33.x	
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
		Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
		Pasado	<input type="checkbox"/>	29x.xx	none
EDM CON SÍNTOMAS MELANCÓLICOS	Actual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x	
			296.30-296.36 Recurrente	F33.x	
B TRASTORNO DISTÍMICO	Actual (Últimos 2 años)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1	
C RIESGO DE SUICIDIO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	ninguno	ninguno	
	Riesgo: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Modera <input type="checkbox"/> Alto				
D EPISODIO MANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-F31.9	
EPISODIO HIPOMANÍACO	Actual	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-F31.9/F34.0	
BIPOLAR II DISORDER	Actual	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8	
EPISODIO MANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30	
EPISODIO HIPOMANÍACO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	293.83	ninguno	
EPISODIO MANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno	
EPISODIO HIPOMANÍACO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno	
	Pasado	<input type="checkbox"/>	291.8-292.84	ninguno	
E TRASTORNO DE ANGUSTIA	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0	
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-F41.0	
	TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
TRASTORNO DE ANSIEDAD CON CRISIS DE ANGUSTIA INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	ninguno	
F AGORAFOBIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00	
G FOBIA SOCIAL (Trastorno de Ansiedad Social)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1	
H FOBIA ESPECÍFICA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.29	F40.2	
I TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8	
	TOC DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	293.89	F06.4	
	TOC INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	291.8-292.89	none	
J ESTADO POR ESTRES POSTRAUMÁTICO	Actual (Último mes)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1	
K DEPENDENCIA DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x	
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x	
	ABUSO DE ALCOHOL	Últimos 12 Meses	305.00	F10.1	
	ABUSO DE ALCOHOL	De por Vida	305.00	F10.1	
L DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1	
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1	
	ABUSO DE SUSTANCIAS (No-alcohólicas)	Últimos 12 Meses	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1	
M TRASTORNOS PSICOTICOS	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1/	F20.xx-F29	
	Actual	<input type="checkbox"/>	297.3/293.81/293.82/293.89/298.8/298.9		
TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.24	F32.3/F33.3	
	ESQUIZOFRENIA	Actual	295.10-295.60	F20.xx	
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.10-295.60	F20.xx	
	Actual	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x	
TRASTORNO ESQUIZOFRENIFORME	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x	
	Actual	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8	
TRASTORNO PSICÓTICO BREVE	De por Vida	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8	
	Actual	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81	
	De por Vida	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81	

	TRASTORNO DELIRANTE	Actual	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
	TRASTORNO PSICÓTICO DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
	TRASTORNO PSICÓTICO INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	none
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	none
	TRASTORNO PSICÓTICO NO ESPECIFICADO	Actual	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
		De por Vida	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	De por Vida	<input type="checkbox"/>		F31.X3/F31.X2/F31.X5
	TRASTORNO DEL ESTADO DEL ÁNIMO NO ESPECIFICADO	De por Vida	<input type="checkbox"/>	296.90	F39
	EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
		Pasado	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
	TRASTORNO BIPOLAR I CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS	Actual	<input type="checkbox"/>	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5
		Pasado	<input type="checkbox"/>	296.04-296.64	F31.X2/F31.X5
N	ANOREXIA NERVIOSA	Actual (Últimos 3 Meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
O	BULIMIA NERVIOSA	Actual (Últimos 3 Meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVIOSA TIPO PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVIOSA TIPO NO-PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	ANOREXIA NERVIOSA, TIPO COMPULSIVO/PURGATIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
	ANOREXIA NERVIOSA, TIPO RESTRICTIVO	Actual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
P	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA	Actual (Últimos 6 Meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA DEBIDO A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	Actual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA INDUCIDO POR SUSTANCIAS	Actual	<input type="checkbox"/>	291.8-292.89	none
Q	TRASTORNO ANTISOCIAL de la PERSONALIDAD	De por Vida	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2
R	TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN	De por Vida	<input type="checkbox"/>	330.81	F45.0
		Actual	<input type="checkbox"/>		
S	HIPOCONDRIA	Actual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
T	TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL	Actual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
U	TRASTORNO POR DOLOR	Actual	<input type="checkbox"/>	300.89/307.8	F45.4
V	TRASTORNO DE LA CONDUCTA (DISOCIAL)	Últimos 12 Meses	<input type="checkbox"/>	312.8	F91.8
W	TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (Niños/Adolescentes)	Últimos 6 Meses	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/F90.9/ F98.8
	TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (Adultos)	De por Vida	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/F98.8
		Actual	<input type="checkbox"/>		
X	TRASTORNOS ADAPTATIVOS	Actual	<input type="checkbox"/>	309.xx	F43.xx
Y	TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL	Actual	<input type="checkbox"/>		
Z	TRASTORNO MIXTO DE ANSIEDAD y DEPRESIÓN	Actual	<input type="checkbox"/>		

### 10.3.3. Escala de Depresión de MONTGOMERY-ASBERG

1

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

EVALUACIÓN BASAL VISITA 0

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

#### ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ASBERG

(MONTGOMERY-ASBERG DEPRESSION RATING SCALE, MADRS)

##### 1. Tristeza aparente

El paciente expresa abatimiento, tristeza, y desesperación a través de la voz, el gesto y la expresión mímica. Evalúese en función de la gravedad e incapacidad para ser animado.

0	1	2	3	4	5	6
No tristeza		Parece desanimado, pero se anima fácilmente		Parece triste e infeliz la mayor parte del tiempo		Parece desgraciado todo el tiempo. Extremadamente abatido

##### 2. Tristeza expresada

El enfermo aporta datos verbales sobre su humor deprimido, independientemente de que lo exprese por su apariencia o no. Incluye ánimo bajo, abatimiento, desesperanza, sentimiento de desamparo.

Evalúese de acuerdo con la intensidad, duración, e influenciabilidad del humor por las circunstancias:

0	1	2	3	4	5	6
Tristeza ocasional en consonancia con las circunstancias ambientales		Tristeza que cede(se anima) sin dificultad		Sentimientos de tristeza o abatimiento profundo, el humor es todavía ligeramente influenciable por las circunstancias externas		Continua e invariable tristeza, abatimiento, sentimiento de desgracia

##### 3. Tensión interior

El paciente expresa sentimientos de malestar indefinido, nerviosismo, confusión interna, tensión mental que se vuelve pánico, temor o angustia.

Evalúese de acuerdo con la intensidad, frecuencia, o duración de la tranquilidad perdida:

0	1	2	3	4	5	6
Placidez aparente. Sólo manifiesta tensión interna		Ocasionales sentimientos de nerviosismo y malestar indefinido		Continuos sentimientos de tensión interna o sentimientos de pánico que aparecen intermitentemente y que el paciente puede dominar, pero con dificultad		Angustia o temor no mitigado. Pánico abrumador

##### 4. Sueño reducido

El paciente expresa una reducción en la duración o en la profundidad de su sueño en comparación a cómo duerme cuando se encuentra bien.

0	1	2	3	4	5	6
Sueño normal		Leve dificultad para dormir o sueño ligeramente reducido: sueño ligero		Sueño reducido o interrumpido al menos durante 2 horas		Menos de 2 o 3 horas de sueño

##### 5. Disminución del apetito

El paciente expresa una reducción del apetito en comparación con cuando se encuentra bien.

Evalúese la pérdida del deseo de alimento o la necesidad de forzarse uno mismo a comer.

0	1	2	3	4	5	6
Apetito normal o aumentado		Apetito ligeramente disminuido		No apetito. Los alimentos saben mal		Necesidad de persuasión para comer

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

### 7. Laxitud/Abulia

El paciente expresa o presenta una dificultad para iniciar y ejecutar las actividades diarias:

0	1	2	3	4	5	6
Leve dificultad para iniciar las tareas. No inactividad		Dificultad para iniciar actividades		Dificultades para comenzar sus actividades rutinarias, que exige un esfuerzo para ser llevadas a cabo		Completa laxitud, incapacidad para realizar actividades sin ayuda

### 8. Incapacidad para sentir

El paciente expresa un reducido interés por lo que le rodea o las actividades que normalmente producían placer. Reducción de la capacidad para reaccionar adecuadamente a circunstancias o personas.

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

### 9. Pensamientos pesimistas

El paciente expresa pensamiento de culpa, autorreproche, remordimiento, inferioridad, ideas de ruina, ideas de pecado.

0	1	2	3	4	5	6
No hay pensamientos pesimistas		Ideas fluctuantes de fallos, autorreproches o autodepreciaciones		Persistentes autoacusaciones o ideas definidas, pero todavía razonables de culpabilidad o pecado. Pesimismo		Ideas irrefutables de ruina, remordimiento o pecado irremediable. Las autoacusaciones son absurdas e irreducibles

### 10. Ideación suicida

El paciente expresa la idea de que la vida no merece vivirse, de que una muerte natural sería bienvenida, o manifiesta ideas o planes suicidas.

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

PUNTAJE:

### 10.3.4. Escala de Depresión de BECK

#### ESCALA DE DEPRESIÓN DE BECK

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Puntaje:

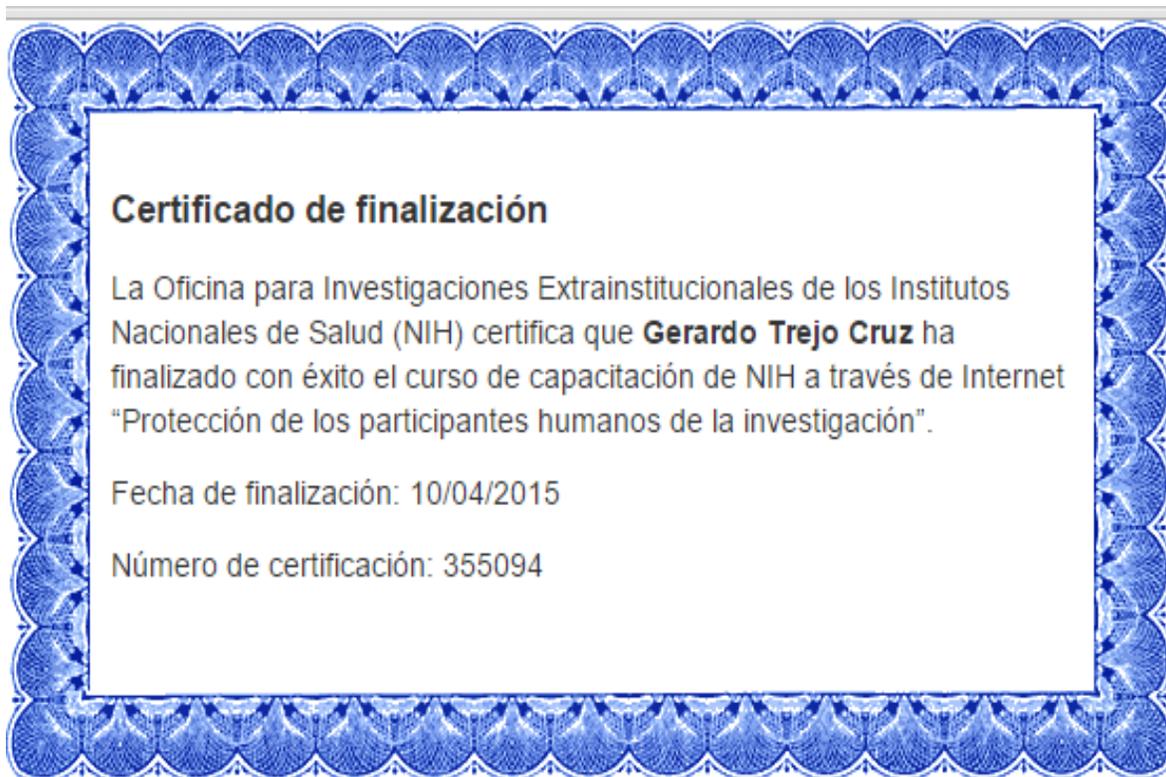
*Este cuestionario cuenta con 21 grupos de enunciados. Después de leer cuidadosamente los cuatro enunciados correspondientes a cada grupo, marque el número (0, 1, 2 o 3) con una "X" que se encuentre junto al enunciado de cada grupo que mejor describa la manera como usted se ha sentido durante la última 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.*

- 1.-     0     No me siento triste.  
       1     Me siento triste.  
       2     Me siento triste todo el tiempo.  
       3     Me siento tan triste o infeliz que no puedo soportarlo.
  
- 2.-     0     No me encuentro particularmente desanimado con respecto a mi futuro.  
       1     Me siento más desanimado que antes con respecto a mi futuro.  
       2     No espero que las cosas me resulten bien.  
       3     Siento que mi futuro no tiene esperanza y que seguirá empeorando.
  
- 3.-     0     No me siento como un fracasado.  
       1     Siento que he fracasado más de lo que debería.  
       2     Cuando veo mi vida hacia atrás, lo único que puedo ver son muchos fracasos.  
       3     Siento que como persona soy un fracaso total.
  
- 4.-     0     Obtengo tanto placer como siempre de las cosas que me gustan.  
       1     No disfruto tanto de las cosas como antes.  
       2     Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.  
       3     Siento que como persona soy un fracaso total.
  
- 5.-     0     No me siento particularmente culpable.  
       1     Me siento culpable con respecto a muchas cosas que he hecho o debía hacer.  
       2     Me siento bastante culpable casi todo el tiempo.  
       3     Me siento culpable todo el tiempo.
  
- 6.-     0     No siento que esté siendo castigado.  
       1     Siento que tal vez seré castigado.  
       2     Espero ser castigado.  
       3     Siento que estoy siendo castigado.
  
- 7.-     0     Me siento igual que siempre acerca de mi mismo.  
       1     He perdido confianza en mi mismo.  
       2     Estoy desilusionado de mí.  
       3     No me agrado.
  
- 8.-     0     No me critico ni me culpo más de lo usual.  
       1     Soy más crítico de mi mismo de lo que solía ser.  
       2     Me critico por todas mis fallas y errores.  
       3     Me culpo por todo lo malo que sucede.
  
- 9.-     0     No tengo ningún pensamiento acerca de matarme.  
       1     Tengo pensamientos acerca de matarme, pero no los llevaría a cabo.  
       2     Me gustaría matarme.  
       3     Me mataría si tuviera la oportunidad.
  
- 10.-    0     No lloro más de lo usual.     87  
       1     Ahora lloro más que antes.  
       2     Ahora lloro por cualquier cosa.  
       3     Siento ganas de llorar pero no puedo.

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

PUNTAJE: \_\_\_\_\_

### 10.3.5 Certificado de National Institutes of Health.



### **10.3.6 Comité de Bioética**

El presente proyecto ya cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la UAQ con el número de registro 01-05/05/2016 y se realizará en la Clínica del Sistema Nervioso de esta Facultad. En el proyecto colaborarán especialistas en Neurofisiología Clínica, Neurología, Medicina Interna y Medicina Familiar.

Desde abril de 2014, México cuenta con la actualización de las normas de investigación, las cuales estaban basadas en el reglamento de la Ley General de la Salud de 1986. Desde el año 2001, la Secretaría de Salud de México tiene una agencia reguladora que actúa como autoridad sanitaria, desconcentrada y con autonomía para la regulación y el control de la investigación clínica: La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual cuenta desde 2013 con un Registro Nacional de Ensayos Clínicos. La unidad administrativa de la COFEPRIS que se encarga de la evaluación de los ensayos clínicos es la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), misma que se encarga de: expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o de rehabilitación.

**Estudios Clínicos (COFEPRIS):** Se define como estudio clínico a cualquier estudio sistemático que emplea un diseño elaborado cuidadosamente para efectuarse en sujetos humanos, sean estos voluntarios sanos o voluntarios enfermos y que respeta los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

**Aprobación por parte de COFEPRIS:** Según el artículo 14 del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios establece que, corresponde a la Comisión de Autorización Sanitaria expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos,

procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o de rehabilitación. La Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr), es una técnica de neuromodulación que permite a los investigadores estimular de manera focal y no invasiva la corteza cerebral tanto en condiciones patológicas y no patológicas (Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH., 1998).

En trastornos como el Trastorno Depresivo Mayor se aplica sobre la Corteza prefrontal Dorsolateral (CPFdl), por lo que utilizando EMTr a altas frecuencias (>1Hz) sobre CPFdl izquierda, se busca un aumento en la actividad dicha corteza lo cual se ha asociado a la mejoría de síntomas depresivos (Paul B. Fitzgerald, Z. Jeff Daskalakis, 2013).

Es una técnica aprobada por Estados Unidos, La Unión Europea, Canadá y Australia para su uso en el tratamiento de TDM (Marangell LB et al., 2007) y desde el año 2008 aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) con nivel 1 de evidencia (requiere > 2 ensayos aleatorios controlados y/o meta-analisis con un intervalo de confianza estrecho) por su eficacia aguda (Bewernick et al., 2016). Analizando la referencia científica utilizada se puede observar que, aunque constituye un estudio clínico, no requiere la autorización por parte de COFEPRIS.