

Estimulación transcraneal magnética en trastornos depresivos.

Trabajos originales

Estudio preliminar realizado en el Uruguay

Resumen

Objetivo: Varios estudios controlados han demostrado la actividad antidepresiva de la estimulación transcraneal magnética repetitiva (ETMr), cuando se administra diariamente en la región dorsolateral izquierda del lóbulo frontal. Aquí se intenta demostrar la actividad antidepresiva de la técnica, por primera vez en Uruguay, en un grupo de pacientes portadores de trastorno depresivo.

Método: Se estudiaron 12 pacientes depresivos adultos (edades 25-75), usando la escala de Hamilton de depresión y la de Beck autoevaluada de depresión. A los pacientes se les aplicó entre 10 a 15 sesiones de ETMr diarias.

Resultados: Los cambios obtenidos en los puntajes del test de Hamilton, así como en el de Beck, muestran un descenso estadísticamente significativo ($p < 0.001$) de los niveles de depresión en la mayoría de los pacientes (10/12). Sólo dos de ellos no mostraron cambios; los restantes, mejoraron notoriamente, e incluso en algunos hubo una total normalización en el estado de ánimo.

Conclusiones: Los datos de este estudio preliminar muestran la efectividad de esta técnica en los pacientes depresivos, concordando con los datos de la literatura internacional. Además, se demuestra la falta de efectos colaterales importantes durante el tratamiento. Sin embargo, debemos señalar que para obtener conclusiones definitivas se necesita posteriores estudios, donde se pueda incluir un grupo de control y un número mayor de pacientes tratados con esta técnica.

Palabras clave

Estimulación transcraneal magnética
Depresión resistente
Depresión mayor
Eficacia
Tolerancia

Summary

Objective: Several control studies have demonstrated the antidepressant effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) when administered daily on the left dorsolateral prefrontal cortex. Our objective is to demonstrate the antidepressant effect of this technique used with a group of depressed patients for the first time in Uruguay.

Method: Twelve adult patients with major depressive disorder (aged 25-75) were included in an open study with rTMS, at 20 Herz, 4-second stimuli (1.600 stimuli/session); total sessions: 10-15/patient. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Beck Depression Inventory (BDI) were administered at baseline and at end of treatment.

Results: Changes observed in the HDRS and BDI scores showed statistically significant decreases ($p < 0.001$) in the depression levels in most patients (10/12); and only two did not respond to treatment. All the rest had marked relief of their symptoms, and some became euthymic at the end of treatment.

Conclusions: The data of this preliminary study show the effectiveness of this technique in depressed patients, as is also reported in international papers on this topic. No important side-effects were observed during the treatments. Nevertheless, we must point out that in order to draw final conclusions further studies are needed, with a greater number of patients and a placebo group to treat with this technique.

Key word

Transcranial magnetic stimulation
Resistant depression
Major depression
Efficacy
Tolerability

Autor

Gabriel Savi
Médico Psiquiatra

Enrique Galeano
Médico Psiquiatra

Alexander Lyford-Pike
Médico Psiquiatra

José Otegui.
Profesor Adjunto de la
Cátedra de Fisiopatología

Laboratorio de
Estimulación Transcraneal
Magnética, Instituto de
Psiquiatría y Psicología de
Montevideo (IPM),
Departamento de
Fisiopatología de la
Facultad de Medicina

Correspondencia:
Dr. A. Lyford-Pike.
Instituto de Psiquiatría y
Psicología de Montevideo
(IPM). J. Ellauri 1221, 11300
Montevideo, Uruguay.
E-mail:
apike@internet.com.uy

Introducción

Existen métodos no farmacológicos para aliviar la depresión, como la terapia electroconvulsiva que, de hecho, ha resultado el método terapéutico más efectivo en las depresiones severas¹. Este método consiste en generar una convulsión a través de un estímulo eléctrico, mediante una estimulación difusa del encéfalo que ocasionaría cambios dinámicos en el funcionamiento cerebral de determinadas regiones. Estos cambios serían consistentes con la evidencia que arrojan los estudios de neuroimagen funcional, los cuales muestran alteraciones a nivel prefrontal, temporal y de estructuras límbicas en pacientes depresivos, que se modifican luego del tratamiento^{2,3}.

La estimulación transcraneal magnética (ETM) es una nueva herramienta capaz de explorar la corteza cerebral de forma no invasiva, pudiendo estimular o inhibir grupos de neuronas sin necesidad de inducir una convulsión generalizada, a diferencia de la terapia electroconvulsiva.

La ETM fue desarrollada primero como herramienta diagnóstica por neurólogos y neurofisiólogos⁴. En esta técnica se usa un pequeño electromagneto que genera un poderoso campo magnético oscilante, que se coloca sobre el cuero cabelludo, que estimula la zona de corteza cerebral por debajo del mismo, y genera una despolarización neuronal que se traduce en una respuesta que puede cuantificarse u observarse. Por ejemplo, si la zona estimulada es la corteza motora en la representación cortical del dedo pulgar, el resultado será un movimiento visible del pulgar contralateral al estímulo, que muestra la indemnidad de esa vía motora. Esta tecnología puede hacer mapas regionales de las diferentes funciones corticales. También se ha visto, al estimular la corteza motora, que mejora transitoriamente la bradiquinesia asociada con la enfermedad de Parkinson^{5,6}.

Cuando estos pulsos magnéticos se hacen repetitivos (ETMr), pueden hacer que grupos neuronales descarguen en forma repetitiva, pudiéndose aislar de otras regiones, y creando un “déficit funcional” transitorio, como, por ejemplo, cuando se crea una afasia transitoria

por estimulación transcraneal repetitiva sobre la corteza temporal⁷.

Varios grupos han estado investigando acerca de las posibilidades de esta técnica de modificar el curso de la patología psiquiátrica, especialmente los cuadros depresivos.

En estudios preliminares sobre animales se sugirió que la ETMr es similar en sus efectos a ECT a nivel neuronal, produciendo una sub-regulación de los beta receptores y una alteración en la concentración de las monoaminas cerebrales. Este cambio se produce sin la necesidad de generar una convulsión^{8,9,10}.

En humanos, diversos estudios han demostrado la efectividad de esta técnica en la depresión, usando, en la mayoría de ellos, la estimulación rápida de alta frecuencia en la zona prefrontal izquierda. Es un hecho establecido por la mayoría de los investigadores, la acción de comienzo más rápido, así como su efectividad en pacientes con depresiones refractarias a diversos tratamientos farmacológicos^{11,12,13,14,15}.

Se presenta aquí el primer estudio realizado en Uruguay con esta técnica en pacientes depresivos, con el sentido de demostrar la utilidad de la misma y sus posibles aplicaciones en el manejo de esta patología.

Material y método

Estudiamos 13 pacientes ambulatorios (7 mujeres, 6 hombres) reclutados en forma voluntaria, provenientes de diferentes centros de atención privados, mayores de edad (entre 20 y 65; edad media: 52 años), en tratamiento psiquiátrico y que cumplieran con los requisitos del DSM-IV para depresión mayor. Siguiendo la escala de gravedad del test de Hamilton en su versión de 17 ítems, encontramos un paciente con depresión de moderada a grave, tres pacientes con depresiones moderadas y ocho con depresiones leves. Tres de ellos tenían, además, criterios para diagnóstico de distimia, constituyendo depresiones “dobles”, y cuatro de ellos fueron catalogados por su psiquiatra tratante como depresiones resistentes. El equipo investigador comparte dicho criterio diagnóstico (fracaso o recuperación incompleta luego de varios ensayos con diferentes familias

de antidepresivos a dosis altas por más de 10 semanas).

Con una sola excepción, los pacientes recibían medicación psicotrópica (antidepresivos y benzodiazepinas) al momento de iniciar el estudio, y con dosis que se habían mantenido fijas por lo menos desde hacía dos meses. Dichos pacientes habían tenido una respuesta parcial a su tratamiento anterior con dosis insuficientes de antidepresivos (excepto los cuatro pacientes resistentes cuya respuesta fue nula a dosis máximas). Los antidepresivos se continuaron con la misma posología durante el desarrollo de la investigación.

Se solicitó la firma de consentimiento informado, donde se explicaba la técnica, sus usos, beneficios y posibles efectos adversos.

Se realizó a todos los pacientes el test de Hamilton para depresión, versión de 17 ítems, al inicio y al final de la serie, así como el test de Beck autoadministrado para depresión.

Se realizó la estimulación usando un aparato marca Magstim de última generación para estimulación repetitiva. Se eligió la corteza dorsolateral frontal izquierda como sitio para la estimulación, recibiendo, por sesión, 20 trenes de estímulos de 4 segundos de duración, a 20 herz (total 1.600 estímulos), a una potencia del 90 por ciento del umbral motor (este se midió como el mínimo nivel de energía capaz de provocar un movimiento del pulgar por lo menos en 5 de 10 estímulos al aplicar el impulso en la corteza motora). Se aplicó sesiones diarias, en un número que varió entre 10 y 15 (media=12), cada una de 20 minutos de duración.

Los tests (Hamilton y Beck) fueron administrados y evaluados por los mismos investigadores que aplicaron la técnica. Los resultados pre y post tratamientos fueron analizados y comparados aplicando test de Wilcoxon para observaciones pareadas.

Resultados

Todos los sujetos, menos uno, completaron el estudio. Un paciente, si bien tenía diagnóstico de depresión mayor, luego de la tercera sesión de tratamiento comenzó a ponerse hipomaniaco, por lo que se cambió el diagnóstico

previo por el de trastorno bipolar tipo II; esto comenzó a evidenciarse en los dos últimos tratamientos, por lo cual el paciente no culminó el estudio.

Ningún paciente reportó efectos adversos mayores que obligaran a suspender la técnica, salvo la aparición de un episodio hipomaniaco que no podemos atribuir directamente al tratamiento, ya que el paciente estaba recibiendo antidepresivos y no se puede, por lo tanto, descartar un efecto potenciador de viraje del humor provocado por la ETMr.

Sólo se constató en algunos pacientes cefaleas transitorias durante los primeros tratamientos, que calmaron espontáneamente o con analgésicos comunes.

Si bien no se usó tests neuropsicológicos específicos para memoria, todos manifestaron una mejoría subjetiva de sus funciones cognitivas; fueron interrogados específicamente en este tema.

En cuanto al estado anímico, 10 de los 12 pacientes (83%) reportaron mejorías subjetivas. De estos, 4 (33%) fueron catalogadas como completas, es decir, desaparición total de sus síntomas, y parciales en el resto (50%). Sin embargo, los pacientes que manifestaron mejoría parcial ya no cumplían con los criterios diagnósticos para depresión mayor previamente usados (DSM-IV).

Es importante destacar que dentro de los pacientes catalogados como depresiones resistentes (4 pacientes), 2 refirieron mejorías totales, mientras que los otros no notaron cambios subjetivos, ni objetivos, a través de los cuestionarios. (Ver gráficos 1 y 2)

La media del cuestionario de Beck al inicio, pre EMTr, fue de 16.8 puntos (desvío estándar= 6.8). El mismo cuestionario post tratamiento tuvo una media de 6.8 puntos (desvío estándar=6.2).

En el test de Hamilton, la media pre tratamiento fue de 13.5 puntos (desvío estándar =5.17) y post tratamiento una media de 5 puntos (desvío estándar = 5.14).

En nuestra muestra aplicamos la prueba del signo rango de Wilcoxon para observaciones apareadas. Para esta prueba los valores de p fueron <0.01 (estadísticamente significativos), tanto para los resultados del test de Hamilton como para el de Beck.

Test de Hamilton pre y post ETM

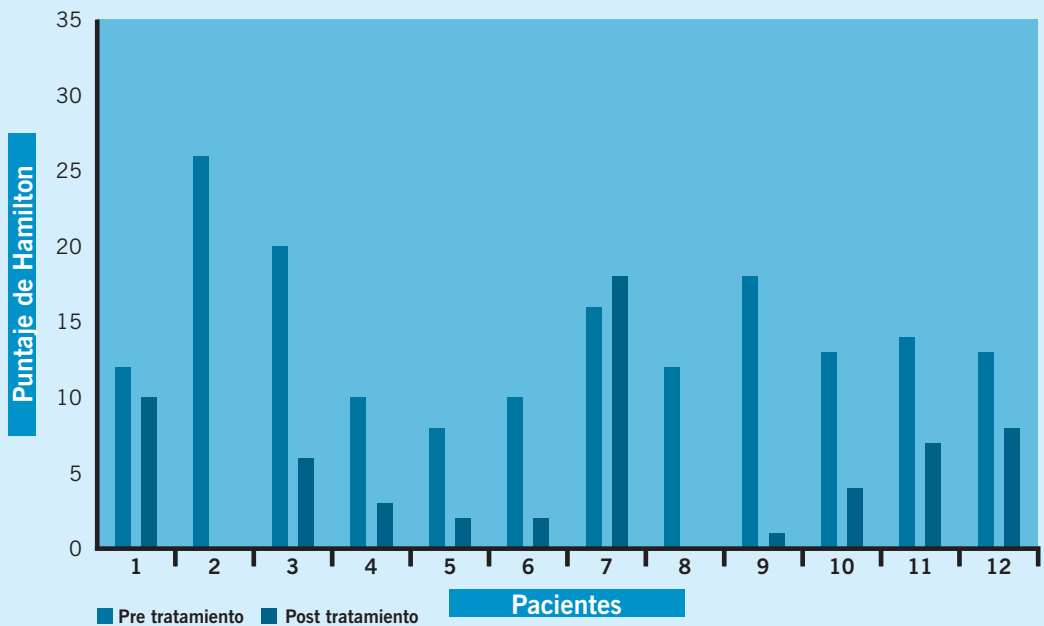


Gráfico 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pre tratamiento	12	26	20	10	8	10	16	12	18	13	14	13
Post tratamiento	10	0	6	3	2	2	18	0	1	4	7	8

Test de Beck pre y post ETM

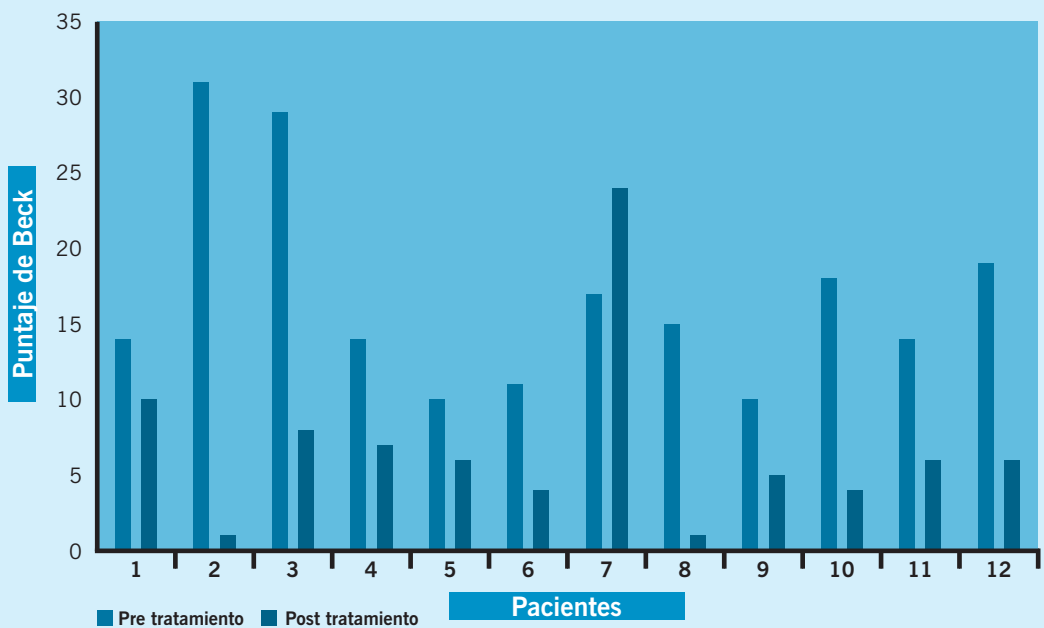


Gráfico 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pre tratamiento	14	31	29	14	10	11	17	15	10	18	14	19
Post tratamiento	10	1	8	7	6	4	24	1	5	4	6	6

Discusión

A pesar de las deficiencias metodológicas de este estudio preliminar, se puede afirmar que los resultados obtenidos se asemejan a los de otros estudios internacionales, en cuanto a los índices de mejoría de los pacientes^{11, 12, 13, 14, 15}.

Asimismo, se puede aseverar que la técnica es segura, ya que no se registraron efectos adversos importantes, salvo la aparición de cefaleas ocasionales en algunos casos y una leve sensación de “cosquilleo” descrita por los pacientes durante la aplicación del estímulo. La aparición de un episodio de inversión del humor, que podría deberse al tratamiento, sería un efecto adverso importante a tener en cuenta. Pero debemos considerar que dicho paciente también recibía antidepresivos y que no encontramos antecedentes de inversión del humor por estimulación magnética en la bibliografía revisada, por lo que el equipo investigador se inclina a pensar que este efecto, si bien no lo podemos descartar, no correspondió al tratamiento.

A pesar de no haber realizado tests específicos, del punto de vista cognitivo, la impresión clínica confirma la falta de trastornos cognitivos en los pacientes tratados.

Podríamos, entonces, decir que desde el punto de vista clínico la técnica se mostró útil. Resolvió situaciones clínicas difíciles, como la de los pacientes con depresiones refractarias a varios fármacos (2 casos), una paciente con depresión de tipo “doble” (distimia y depresión mayor) que no toleró la medicación antidepresiva, y un caso de depresión mayor que presentaba ideación suicida y requería rápida respuesta de su cuadro clínico. En esta paciente se planteó la posibilidad de realizar la ETMr como recurso previo a la terapia electroconvulsiva, tratamiento al cual se la había sometido anteriormente con buena respuesta.

En este estudio se intentó repetir ciertas líneas de investigación que se vienen siguiendo. A partir de los estudios de neuroimagen, se ha implicado a la corteza prefrontal y temporal como disfuncional en la depresión, con una vuelta a la normalidad luego de la recuperación de la misma^{2, 16}. Otros estudios han demostrado un efecto “lateralizado” de la estimulación en

la corteza prefrontal, siendo la estimulación a frecuencias rápidas y a izquierda la que presentaría mejores índices de respuestas positivas. Esto nos llevó a elegir la estimulación a izquierda, aunque también tenemos evidencias de trabajos que demuestran mejorías en la depresión con estímulos de frecuencias lentas (1Hz/seg) en la región dorsolateral prefrontal derecha¹⁷.

Todavía no se sabe exactamente cuáles son los mecanismos antidepresivos implicados en la ETM. Se ha sugerido que la corteza prefrontal actuaría como reguladora de las estructuras límbicas más profundas (no alcanzadas por el estímulo de la ETM), ya que estímulos repetitivos prefrontales han demostrado producir incrementos en los niveles séricos de TSH, y una estimulación de las estructuras hipotalámicas¹⁸.

Si bien los resultados alientan a seguir, se debe señalar que el trabajo presenta varias limitaciones, y dentro de ellas destacamos:

A) En principio, no se pudo hacer un grupo control con estimulación placebo y, aunque esto está proyectado en un futuro, limita las conclusiones en el momento actual, ya que no sabemos qué hubiese ocurrido si hubiésemos introducido un grupo de estas características. Sin embargo, revisando la literatura, todos los trabajos que hacen comparación con estímulo no efectivo o placebo muestran importantes diferencias entre el grupo placebo y el real (menos un estudio, que a nuestro entender usó parámetros de estimulación insuficientes)¹⁹.

B) Otro factor a considerar fue la “severidad” de las depresiones estudiadas, de leves a moderadas (10 pacientes), lo cual nos puede llevar a argumentar que cualquier cambio vital podría ser el responsable de los cambios anímicos. También que el hecho de ser tratados con una nueva técnica podría influir en el mejoramiento del paciente.

C) El número de pacientes es reducido (n=12) y la muestra no es del todo homogénea, ya que había depresiones de tipo crónico de años de evolución y depresiones de reciente instalación.

D) No se pudo hacer un “washout” de medicación previo al tratamiento, si bien hubiera sido lo más adecuado. Esto no se pudo llevar a cabo por la dificultad de retirar medicación

indicada por el médico tratante, o por la situación clínica del paciente. No sabemos cuáles hubieran sido los resultados de haber aplicado ETMr, exclusivamente, sin la co-administración farmacológica.

Conclusiones

Este es un primer estudio preliminar, y de carácter abierto sobre el uso de ETM de tipo rápido, realizado en nuestro país. Muestra, primeramente, la seguridad de esta técnica, ya que no se registraron efectos adversos de importancia, salvo el caso de inversión del humor, donde los datos disponibles aún son insuficientes para asegurar que mediante esta técnica se puede virar el estado de ánimo. También nos encontramos con resultados preliminares promisorios, que nos estimulan a seguir avanzando en el desarrollo de esta técnica experimental. El objetivo próximo es incluir un grupo control para comparar resultados, y mejorar algunas limitaciones metodológicas e ir avanzando en el refinamiento de las diferentes variables involucradas en la respuesta terapéutica.

Agradecimientos

Al Dr. Nieto de la Cátedra de Fisiopatología de la Facultad de Medicina, por su apoyo en la parte estadística.

Bibliografía

1. **Kellner CH.** Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 15(1)
2. **Nobler MS, Sackeim HA, Prohovich I, Moeller JR, Mukherjee S, Schnur DB, Prudic J, Devanand DP.** Regional cerebral blood flow in mood disorders, III: treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:884-897.
3. **George MS, Ketter TA, Post RM.** What functional imaging studies have revealed about the brain basis of mood and emotion, in *Advances in Biological Psychiatry*.

Edited by Panksepp J. Greenwich, Conn, JAI Press, 1996, pp. 63-113.

4. **George MS, Wassermann EM, Post RM.** Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatry tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:373-386.
5. **Pascual-Leone A, Grafman J, Cohen Lg, Roth BJ, Hallett M.** Transcranial magnetic stimulation: a new tool for the study of higher cognitive functions in humans, in *Handbook of Neuropsychology*, vol 2. Edited by Grafman J, Boller F. Amsterdam, Elsevier. 1997, pp. 267-290.
6. **Pascual Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M.** Akinesia in Parkinson disease, I: Shortening of simple reaction times with focal, single pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994; 44:884-891.
7. **Pascual-Leone A, Valls- Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M.** Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 1992;115:1045-1059.
8. **Fleishmann A, Steppel J, Leon A, Belmaker RH.** The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:449-450.
9. **Fleishmann A, Sternheim A, Etgen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH.** Transcranial magnetic stimulation down-regulates beta adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm* 1996;103:1361-1366.
10. **Belmaker RH, Grisaru N, Ben Shahar D, Klein E.** Effects of TMS on animal models of depression, beta adrenergic receptors and brain monoamines. *CNS Spectrums: Int J Neuropsychiatric Med* 1997;2:26-30.
11. **Hoflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Moller HJ.** Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug resistant major depression, a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:361-365.

12. **Grisaru N, Yarovslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH.** Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:287-288.
13. **Kolbinger HM, Hofflich G, Hufnagel A, Moller HM, Kasper S.** Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression, a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:305-310.
14. **George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM.** Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-1856.
15. **Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD.** Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet* 1996;348: 233-237.
16. **Kimbrell Ta, George Ms, Danielson A, Dunn rt, Benson BE, Little JT, Herscovitch P, Hallett M, Post RM, Wassermann E.** Changes in cerebral metabolism during transcranial magnetic stimulation (Abstract). *Biol Psychiatry* 1997;41:1085S
17. **Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-shachar D, Feinsod M.** Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:315-320.
18. **George MS, Wassermann EM, Williams W, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM.** Changes in mood and hormon levels after rapid-rate transcranial stimulation of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurol* 1996; 8: 172-180.
19. **Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Gandevia S.** RTMS: A sham-controlled trial in medication resistant depression (Abstract). *Biol Psychiatry.* 1998;43:95.