

Efecto de Estimulación Magnética Transcraneal en pacientes con depresión unipolar mayor refractaria y ansiedad comórbida

Resumen

La Estimulación Magnética Transcraneal (EMT o TMS, por sus siglas en Inglés) es una herramienta cuyo aporte en el tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas está siendo investigada en todo el mundo. Fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la depresión refractaria en el 2008. Este es el primer estudio que se realiza con pacientes peruanos que permite no solo medir la eficacia del tratamiento, sino que introduce un protocolo innovador. **Objetivo:** Medir los efectos del tratamiento de Estimulación Magnética Transcraneal en pacientes con depresión unipolar mayor refractaria y ansiedad comórbida. **Material y métodos:** El protocolo de TMS utilizado combina el uso de la iTBS (Estimulación en Theta Burst Intermitente) sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC) en el hemisferio izquierdo, seguido de una inhibición en la DLPFC en el hemisferio derecho. Para medir el grado de depresión y ansiedad, cada paciente completó las pruebas PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) y HARS (Escala de Ansiedad de Hamilton) antes y después del tratamiento. 32 adultos (53.1%, mujeres y 46.9%, hombres; con una edad promedio de 34,47 años) se sometieron al tratamiento, todos diagnosticados con depresión unipolar mayor refractaria por un promedio de 20.47 sesiones. **Resultados:** Se encontró respuesta a los síntomas de depresión en 16 pacientes (50%), mientras 9 demostraron remisión de síntomas (28%). En cuanto a la ansiedad comórbida, el 43.75% mostraron respuesta al tratamiento y 21.87% consiguió la remisión de síntomas. **Conclusión:** El protocolo bilateral aplicado en esta investigación ha mostrado resultados adecuados en el tratamiento de la depresión refractaria mayor y ansiedad comórbida con la ventaja de requerir un número menor de sesiones.

Palabras clave: Depresión – Ansiedad – Estimulación Magnética Transcraneal- Theta Burst-TMS

Summary

The Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a medical tool whose contribution in the treatment of several psychiatric and neurological conditions has been researched all over the world. It was approved by the FDA for the treatment of refractory depression in 2008. This is the first study with a Peruvian population that allows to measure the efficacy of the treatment while introducing a new innovative protocol. **Objective:** To measure the effects of TMS treatment in patients with refractory major unipolar depression and comorbid anxiety. **Material and methods:** The TMS protocol used in this study combines an iTBS (Intermittent Theta Burst Stimulation) over the Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) in the left hemisphere, followed by inhibition of the DLPFC in the right hemisphere. To measure the level of depression and anxiety, every patient filled out a PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) and a Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) before and after the treatment. 32 adults (53,1% women and 46,9% men; with an average age of 34,47 years) diagnosed with refractory major depression were treated with TMS for an average of 20.47 sessions. **Results:** Depression treatment response was found in 16 patients (50%) and 9 showed remission of symptoms (28%). Additionally, comorbid anxiety treatment response was found in 14 patients (43,75%) while 7 experienced the remission of symptoms (21,87%). **Conclusion:** The bilateral protocol applied in this study has shown adequate results in the treatment of major refractory depression and comorbid anxiety with the advantage of the need for fewer treatment sessions.

Keywords: Depression – Anxiety – Transcranial Magnetic Stimulation – Theta Burst

Introducción

El caso de la depresión clínica se registra datos estadísticos alarmantes: esta condición afectaría a 4.4% de la población mundial, aproximadamente. Es decir, cerca de 322 millones de personas lo padecen, siendo el 15% de éstos pertenecientes a las regiones de América del Sur y Norte, según el informe realizado por la Organización Panamericana de la Salud en el 2017 [1]. En el Perú, se tiene registro de que, solo en la ciudad de Lima en el 2012, la depresión fue el principal desorden mental, afectando al 17,2% de la población [2].

De acuerdo con el reporte de Wu y Fang [3] diversos estudios internacionales han logrado demostrar que más del 70% de individuos con trastorno depresivo tendrían además síntomas de ansiedad y entre el 40 y 70% cumplirían criterios para al menos un tipo de trastorno de ansiedad de manera comórbida con la depresión. Las personas afectadas por ambas condiciones usualmente tienden a usar más los servicios de salud mental y a reportar mayor ideación suicida, periodos de discapacidad, mayor insatisfacción de vida, menor funcionamiento laboral y menos estabilidad social.

En cuanto a su tratamiento, la depresión suele ser intervenida a través de tratamientos que combinan los fármacos junto a intervenciones psicoterapéuticas. Sin embargo, sólo entre el 60 y 70% de pacientes con depresión responden a la terapia antidepressiva por lo que al menos un 30% de éstos se considera resistente al tratamiento. Dentro de este grupo refractario, entre el 10 y 30% muestran además de un deterioro en su funcionalidad global, un debilitamiento de su salud física, mayores intentos suicidas y el incremento en el uso de servicios de salud [4]

Las tasas de recurrencia son alrededor del 85% durante de la primera década del primer episodio depresivo y alrededor del 50% en los primeros los seis meses luego de obtenerse una remisión clínica si el tratamiento inicialmente efectivo fue discontinuado [5].

El riesgo de suicidio entre pacientes con depresión no tratada fluctúa entre el 2.2% y el 15% y, en cuanto a la muerte por suicidio, se considera que entre el 2% y el 9% de personas con diagnóstico de depresión concretarán el suicidio [6].

Algunos tratamientos implican el uso de otros métodos. Así, durante décadas, muchos pacientes con mal pronóstico han pasado por tratamiento con TEC (Terapia Electroconvulsiva); sin embargo, ésta posee múltiples efectos secundarios, como pérdida de memoria, confusión, complicaciones médicas, entre otros.

Dentro de todas las técnicas disponibles actualmente, la Estimulación Magnética Transcraneal es un procedimiento de neuroestimulación con varios años de uso tanto en ámbito clínico como en investigación con la ventaja que es no invasiva y produce, en términos generales, muy pocos efectos secundarios, por lo cual tiende a ser mejor tolerado que la mayoría de tratamientos alternos existentes..

Estimulación Magnética Transcraneal

El procedimiento se basa en los principios de inducción electromagnética de Faraday. La bobina de estimulación se mantiene por encima del cuero cabelludo, mientras que pulsos magnéticos fuertes pero cortos se aplican a través del cráneo, lo que permite cambiar la actividad neuronal subyacente. Los campos electromagnéticos se generan dentro de la bobina. La fuerza del campo magnético es de aproximadamente 1.5 Tesla, que es como el campo magnético producido por las máquinas de resonancia magnética (MRI). Estos campos magnéticos penetran entre 1,5 y 4 centímetros en la corteza cerebral.

Durante el TMS repetitivo (rTMS), se aplican trenes de pulsos con diversas frecuencias (inhibitorias o excitatorias). En este estudio utilizamos la llamada Theta Burst que fue inicialmente utilizada por Huang en 2005 [7] como un nuevo paradigma de estimulación TMS. Este tipo de estimulación consiste de ráfagas cortas de tres pulsos de TMS de baja intensidad a 50 Hz a la corteza motora humana. Estos tripletes de alta frecuencia se aplican en un ritmo de 5 Hz, hasta que alcanzaron un total de 600 pulsos. Este protocolo produce fuertes cambios en la excitabilidad cortical, de mayor magnitud que la rTMS convencional, por lo que cual recibió su aprobación por la FDA en Agosto de este año (2018) para el tratamiento de la depresión refractaria.

Desde hace casi dos décadas esta técnica viene siendo investigada para tratar otros trastornos psiquiátricos, incluyendo trastornos de ansiedad (trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático), las alucinaciones auditivas y los síntomas negativos de la esquizofrenia. Asimismo, para tratar patologías neurológicas como lo son el dolor, fibromialgia, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, distonías, tinnitus, tics, dislexia y epilepsia [8]. La FDA también aprobó recientemente su uso terapéutico para el TOC y las migrañas.

El “*National Institute for Health and Care Excellence*” del Reino Unido, formuló una guía en el año 2005 en el que recomendaba la TMS como opción segura para el tratamiento de la depresión; un año después, el “*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*” publicó una guía recomendando la TMS continua como un tratamiento de primera línea para pacientes con depresión que no han mejorado tras recibir tratamiento con al menos un antidepresivo. La misma organización (a través de los autores Milev et al.,) publicó en el 2016 [9] una guía clínica para la aplicación de TMS en adultos con depresión, así también para personas con depresión resistente al tratamiento convencional.

En cuanto al caso de pacientes con depresión y ansiedad comórbida se encontraron estudios que evidencian que el tratamiento con rTMS requiere la inhibición de la actividad neuronal con bajas frecuencias (1 Hz) en lugar de estimulación (con altas frecuencias) para obtener una mejoría en los síntomas [9]. Para el tratamiento de la depresión, el protocolo usual consiste en la aplicación de entre 20 y 30 sesiones diarias durante el curso de 4 a 6 semanas. Las observaciones clínicas señalan que se obtiene una respuesta significativa alrededor de la sesión número 20; sin embargo, de llegar a este punto del tratamiento sin haberse producido una reducción de los síntomas, sería poco probable que el paciente se beneficie del resto del tratamiento; de forma contraria, una disminución de los síntomas antes de la sesión número 20 suele ser un buen predictor de una respuesta adecuada y consiguiente remisión de los síntomas [10]

Con el uso de técnicas de imágenes cerebrales se ha hallado que pacientes con depresión tienen un decrecimiento en la actividad de la zona DLPFC [11]; específicamente a través de estudios usando tomografía de emisión por positrones (PET), se sugirió la lateralización de las emociones relacionadas con la depresión,

hallazgo que influyó la elección del uso del estimulador en el hemisferio izquierdo de la corteza prefrontal con pulsos electromagnéticos de tipo excitatoria de alta frecuencia [12]. Cuando la EMT de alta frecuencia es aplicada sobre el DLPFC izquierdo, el “neurocircuito del humor”, a nivel mesolímbico, puede ser modulado, a través de entrenamiento de los ritmos oscilatorios cerebrales necesarios para una actividad neuronal regional apropiada. Por otro lado, la estimulación selectiva a interneuronas inhibitorias y la subsecuente hiperpolarización con baja frecuencia sobre el DLPFC en el hemisferio derecho puede llevar a un decrecimiento en la actividad neuronal local, produciendo finalmente efectos antidepresivos y ansiolíticos. Del mismo modo, cabe destacar que la inhibición de las redes corticales y subcorticales alteran la corriente sanguínea en estructuras límbicas tales como la amígdala (un área usualmente implicada en la modulación de la ansiedad y miedo, ambas prominentes en episodios depresivos).

Se hipotetizaba que la estimulación conjunta de ambas áreas (inhibición en el lado derecho y excitación sobre el izquierdo) podría generar mejores resultados en comparación a lo obtenido con un procedimiento unilateral; sin embargo, los resultados son mixtos: mientras por un lado Janicak et al.[13] y Milev et al. [10] no encontraron diferencia estadística significativa alguna entre ambos procedimientos (bilateral vs. unilateral), un meta-análisis realizado por Brunoni et al. [14], de 81 ensayos controlados de manera aleatoria, concluyó que la eficacia y tolerabilidad de la EMT unilateral de baja frecuencia, y la EMT bilateral tienen mejores resultados que otras modalidades de EMT.

Frente a lo señalado anteriormente, el objetivo de la presente es examinar los efectos del uso de la Estimulación Magnética Transcraneal en pacientes con depresión unipolar mayor refractaria y ansiedad comórbida.

Método

En la presente investigación se utilizó un Estimulador Magnético Transcraneal de la marca Neurosoft. El equipo contiene un campo magnético pico el cual alcanza 4 T, uno de los más altos de la industria. Funciona con un software (Neuro-MS.NET) el cual permite mantener la base de datos de pacientes, detectar umbrales motores, administrar la forma de tratamiento y las sesiones de estimulación. Los estimuladores magnéticos Neuro-MS / D se pueden suministrar con diferentes bobinas. Todas las bobinas tienen

mango ergonómico. En el caso del presente estudio la bobina utilizada es una doble cono que permite una mayor penetración del campo magnético que las bobinas convencionales y con una mayor focalización que la llamada bobina H que se utiliza en la “Estimulación Magnética Transcraneal Profunda” (DeepTMS).

Todos los pacientes que recibieron el tratamiento y participaron en este estudio firmaron previamente un consentimiento informado. El protocolo utilizado cumple con los parámetros de seguridad y eficacia recomendados por la “Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder”[27] y la WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry [28]

Protocolo de TMS en esta investigación

Muchos protocolos de TMS han sido desarrollados y muchas áreas corticales, moduladas; sin embargo, los efectos antidepresivos del protocolo estándar de 10Hz aprobado por el FDA permitiría una remisión en depresión en solo un tercio de los pacientes [15]. Consecuentemente, nuevos protocolos deben ser estudiados para conseguir un mejor porcentaje de eficacia. Uno de los más recientes - aprobado hace solo un mes por el FDA – es el protocolo de Estimulación por Theta Burst (TBS, por sus siglas en inglés), el cual ha demostrado efectividad clínica con sesiones de tratamiento más cortas. Algunos estudios han sugerido que el TBS tiene un efecto similar e incluso mejor en el tratamiento de depresión comparado con la estimulación de 10Hz y que la inhibición en el hemisferio derecho (1Hz) del DLPFC tiene la capacidad para mejorar los síntomas de ansiedad y, potencialmente mejorar la respuesta antidepresiva [16].

Para obtener un ratio más elevado de respuesta y remisión en los pacientes, y para disminuir el número de sesiones requeridas para obtener eficacia clínica con el TMS el protocolo desarrollado implica la aplicación secuencial – y durante la misma sesión – de un iTBS (Estimulación en Theta Burst Intermitente) sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC) en el hemisferio izquierdo (tripleto de ráfagas con una frecuencia de pulso de 50Hz, una frecuencia de ráfaga de 5Hz y 85% de umbral motor durante un total de 3 minutos 47 segundos), seguido de una inhibición en la DLPFC en

el hemisferio derecho (pulsos continuos con una frecuencia de ráfaga de 1Hz y 120% de umbral motor, durante 25 minutos 59 segundos y un total de 1560 pulsos).

Medición psicométrica de la depresión y la ansiedad

Se hicieron uso de las siguientes escalas psicométricas para medir la depresión y ansiedad comórbida en los sujetos antes y después del tratamiento con TMS: el “*Patient Health Questionnaire*” (PHQ-9) y la Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS).

- PHQ-9 para la depresión

“*Patient Health Questionnaire*” (PHQ-9) es una herramienta de autoaplicación para determinar el nivel de depresión, en la cual será necesario sumar los nueve primeros ítems pudiendo resultar una puntuación que va de 0 a 27 puntos. La décima pregunta corresponde al nivel de funcionalidad del paciente y no ha sido considerada en los puntajes de este estudio. Los pacientes que han llegado a una remisión de los síntomas son aquellos que en el test post tratamiento tienen un puntaje <5. En cuanto a una respuesta significativa clínicamente, se consideró aquellos pacientes que tuvieron una disminución igual o mayor al 50% respecto a su puntaje pre tratamiento. Este instrumento fue seleccionado por su alta validez constructiva que fue establecida por la fuerte asociación entre sus puntajes y el estatus funcional, los días de discapacidad y la dificultad relacionada a los síntomas de la depresión, lo cual le da porcentajes mayores a 68% de sensibilidad y 88% de especificidad en los diferentes intervalos de valores en el trabajo de Kroenke et al., [17].

- Cuestionario de Hamilton

El “*Hamilton Anxiety Rating Scale*” (HARS) es un inventario de ansiedad aplicable a población general con amplio uso en ámbito clínico administrada mediante entrevistas semiestructuradas, en la que el entrevistador evalúa la gravedad de los síntomas de ansiedad utilizando 5 opciones de respuesta ordinal (de 0: ausencia del síntoma, a 4: síntoma muy grave o incapacitante). La puntuación total del instrumento se

obtiene a través de la suma de las puntuaciones parciales de los 14 ítems, oscilando en un rango de 0 puntos (ausencia de ansiedad) a 56 (máximo grado de ansiedad).

Los pacientes que han llegado a una remisión de los síntomas son aquellos que en el test post tratamiento tienen un puntaje < 8 (menor a 8 puntos). En cuanto a una respuesta significativa clínicamente, se consideró aquellos pacientes que tuvieron una disminución igual o mayor al 50% respecto a su puntaje pre tratamiento

A través de la escala se obtienen puntuaciones para dos tipos de ansiedad: ansiedad psíquica y somática. En el presente estudio se utiliza la versión española del test, el cual fue elaborado por Lobo et al., [18] obteniendo una consistencia interna adecuada coeficiente de alfa de Cronbach adecuado ($\alpha > 0.7$) y una validez transversal con relaciones estadísticamente significativas.

Población

Para investigar los efectos del TMS en esta población, un total de 32 adultos (15 hombres y 17 mujeres con una edad media de 34,47 años; SD= 13.09) diagnosticados con depresión mayor unipolar refractaria quienes fueron tratados en el Instituto de Neuroestimulación de Lima con el protocolo antes mencionado en un promedio de 20.47 sesiones (SD= 1.48).

Todos los pacientes que pasaron por el tratamiento fueron previamente diagnosticados con depresión clínica no psicótica unipolar a través de la aplicación de la Entrevista Clínica Estructura por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV (SCID-I). Las medicaciones actuales de los pacientes fueron mantenidas durante el estudio, además de que se tuvo en consideración parámetros de seguridad (exclusión de objetos metálicos, implantes cerebrales, oculares o cardiacos y otras condiciones contraindicadas según el FDA. El tiempo promedio de enfermedad (depresión) fue de un total de 7,59 años (SD= 6.23) y el número promedio de intentos fallidos de métodos antidepresivos fue de 2.75 (SD=1.27), Con excepción de un paciente, todos exhibieron un significativo nivel de ansiedad comórbida (HARS > 7).

Todas las sesiones fueron realizadas por un psiquiatra especializado en un consultorio privado

Resultado

Ambas escalas tenían una consistencia interna apropiada, tanto antes (α PHQ-Pre = .84, α HARS-Pre = .83) como después (α PHQ-Post = .91; α HARS-Post = .92) del tratamiento.

Los resultados mostraron una mejora prominente en todas las evaluaciones después del tratamiento. Se encontró que los cambios fueron estadísticamente significativos para las puntuaciones de PHQ-9 (MdnPHQ-Pre = 15.00, MdnPHQ-Post = 7.00, $p = .00$), así como las puntuaciones de HARS (MdnHARS-Pre = 28.00, MdnHARS-Post = 14.00, $p = .00$), con resultados particularmente más fuertes en seis participantes.

La respuesta a los síntomas de depresión (al menos un 50% de reducción de la puntuación PHQ-9) se encontró en 16 pacientes (50.00%), mientras que la remisión (PHQ-9 <5) se confirmó en 9 pacientes (28.00%). La respuesta a los síntomas de ansiedad (al menos un 50% de reducción de la puntuación de HARS) se encontró en el 43.75% de los sujetos, mientras que la remisión (HARS <8) se logró en el 21.87%. Entonces, los resultados admiten que el uso de este protocolo de TMS es efectivo.

La efectividad se encontró en la reducción de ambos síntomas de ansiedad comórbida: somático (MdnHARS-SA-Pre = 9.00, MdnHARS-SA-Post = 3.00, $p = .00$) y psicológico (MdnHARS-PA-Pre = 18.50, MdnHARS-PA-Post = 9.00, $p = .00$). Las disminuciones en las puntuaciones tanto en PHQ-9 como en HARS (subescalas incluidas) fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, parece que este protocolo de TMS puede ser mucho más efectivo para mejorar los síntomas de ansiedad somática (53.125% de pacientes con respuesta a los síntomas), en contraste con el impacto que tiene el tratamiento en la reducción de los síntomas de ansiedad psicológica (34,375% pacientes con respuesta a los síntomas).

Conclusiones

El protocolo bilateral aplicado a los pacientes con depresión mayor refractaria ha mostrado resultados adecuados para la mejora y remisión de síntomas depresivos y ansiedad comórbida en pacientes con diagnóstico de Depresión Mayor Refractario al Tratamiento, consiguiendo tal tasa de efectividad aplicando tratamientos más cortos (promedio de 20.4 sesiones cuando la duración típica del protocolo convencional

consiste de 25 a 30 sesiones) y sesiones que duran menos de 30 minutos. Con ello se genera una experiencia más confortable y menos costosa para los pacientes y una mayor tasa de adherencia al tratamiento.

Si bien el presente estudio no tuvo un grupo control para determinar con mayor precisión el ratio de efectividad, debemos considerar que las personas que han pasado por el tratamiento han tenido una historia de significativa refractoriedad a tratamientos previos (2.75 tratamientos fallidos en promedio), de los cuales la mitad han respondido positivamente al TMS en el presente estudio, lo cual es alentador, y justifica el uso de esta técnica. Por otro lado, con la data obtenida no es posible determinar con certeza si este protocolo es más efectivo que otros protocolos de TMS; sin embargo, en comparación con investigaciones similares en términos de tamaño de la muestra, el ratio de efectividad en el presente estudio es ligeramente superior 42% de las personas respondieron al tratamiento en el estudio de Durmaz et al., [19].

Tal diferencia podría ser resultado de los parámetros de estimulación usados en este estudio; sin embargo, el diseño del mismo limita la posibilidad de declarar causalidad entre las variables. Estudios posteriores deberán considerar la inclusión de un grupo control y una muestra más grande. Un resultado adicional señala que las mujeres tendrían un mejor ratio de respuesta en respuesta y remisión, comparado con los hombres. Este resultado corrobora lo encontrado por Malik et al., [20] acerca de la capacidad de las mujeres para responder mejor y para recaer con menor frecuencia que los hombres. Siendo el primer estudio enfocado en género como factor diferencial en la respuesta al tratamiento en el contexto peruano, este hallazgo debe ser replicado para llegar a conclusiones más definitivas.

Además, una medida de ansiedad fue tomada, la cual respondía al hecho que ambas, ansiedad y depresión, son altamente comórbidas. Considerando que nuestra muestra fue obtenida de forma aleatoria en términos de edades, número de tratamientos previos con medicación antidepresiva y número de años en que el desorden depresivo afectó a los pacientes, el ratio de comorbilidad depresión-ansiedad en esta investigación es del 96.87%, el cual es bastante alto en comparación con estudios previos los cuales señalan ratios entre el 40 y 70% [21] [22] [23] [24].

Recomendaciones y limitaciones

Para estudios posteriores se debe tratar de identificar medidas más objetivas del funcionamiento de la EMT, específicamente encontrar biomarcadores que eventualmente permitan predecir qué pacientes puedan ser los mayores beneficiados con el tratamiento. Existen estrategias de optimización en el uso de la EMT como los protocolos acelerados y la extensión del número de pulsos por sesión. Sin embargo, es necesario desarrollar estudios adicionales que permitan confirmar la eficacia y durabilidad del efecto con esos parámetros de estimulación y asegurarse que no hay una mayor ocurrencia de eventos adversos [25].

Otra cuestión central a considerar con respecto al uso de la Estimulación Magnética Transcraneal es por cuánto tiempo se pueden mantener los resultados en los pacientes. Existe evidencia que señala que hay un alto riesgo de recaída entre el segundo y doceavo mes posterior al tratamiento aunque esta tasa de recaída es menor que la observada con la Terapia Electroconvulsiva. Por otro lado, hay evidencia que señala que los pacientes con depresión refractaria que remitieron después del tratamiento, se beneficiarían con sesiones de mantenimiento con el mismo método de neuroestimulación, evitando la recurrencia de los síntomas. No existe, al día de hoy, consenso respecto de los protocolos de los tratamientos de mantenimiento, y aunque algunos estudios señalan resultados positivos en estudios de mantenimiento, más pruebas clínicas son necesarias [10] [25] [26].

Referencias

- [1] Organización Panamericana de la Salud. Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias comunes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2017.
- [2] Instituto Nacional de Salud Mental. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en Lima Metropolitana y Callao Replicación 2012. Anales de Salud Mental. 2013; Volumen XXVIX, Suplemento 1.
- [3] Wu Z, Fang Y. Comorbidity of depressive and anxiety disorders: challenges in diagnosis and assessment. Shanghai archives of psychiatry. 2013; 26(4): 227-231.
- [4] Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. Patient preference and adherence. 2012; 6: 369-388.
- [5] Baldessarini R. Chemotherapy in psychiatry. New York: Springer Press. 2013.
- [6] American Association of Suicidology. Depression and Suicide Risk: AAS. [Internet] [Consultado 15 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.suicidology.org/portals/14/docs/resources/factsheets/2011/depression-suicide2014.pdf>
- [7] Huang Y, Edwards M, Rounis E, Bhatia, Rothwell J. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron. 2005; 45(2): 201-206.

- [8] Kabar M. Neuromodulación y la estimulación magnética transcraneal: un nuevo paradigma en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2010; 73(1): 26-34.
- [9] Diefenbach G, Bragdon L, Zertuche L, Hyatt C, Hallion L, Tolin D, Assaf M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: A pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 2016; 209(03): 222–228.
- [10] Milev R, Giacobbe P, Kennedy S, Blumberger D, Daskalakis Z, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam R, MacQueen G., Parikh S, Ravindran A, Group C. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4.
- [11] Mayberg H. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*. 2003; 65: 193-207.
- [12] Murphy F, Nimmo-Smith I, Lawrence A. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2003; 3(3): 207-233.
- [13] Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015; 11, 1549-1560
- [14] Brunoni A, Chaimani A, Moffa A, Razza L, Gattaz W, Daskalakis Z, Carvalho A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74:143–52.
- [15] Carpenter L, Janicak P, Aaronson S, Boyadjis T, Brock D, Cook I, Demitrack M. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depression and anxiety*. 2012; 29(7): 587-596
- [16] Chung S, Hoy K, Fitzgerald P. Theta-burst stimulation. A new form of TMS treatment for depression? *Depression and Anxiety*. 2015; 32:182-192
- [17] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ- 9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001; 16(9): 606-613.
- [18] Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E, Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica*. 2002; 118(13): 493-499.
- [19] Durmaz O, Ebrinc S, Ates MA, Algul A. Evaluation of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression and the impact of anxiety symptoms on outcome. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2017; 27(1): 14-18.

- [20] Malik A, Haque Z, Ide G, Farley A. Gender and age as factors in response and remission of depression treated with transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2016; 9(5), e7.
- [21] Kessler R, Merikangas K, Wang P. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2007; 3, 137-158.
- [22] Fava M, Rush A, Alpert J, Balasubramani G, Wisniewski S, Carmin C, Warden D. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(3), 342-351
- [23] Lamers F, van Oppen P, Comijs H, Smit J, Spinhoven P, van Balkom A, Nolen W, Zitman F, Beekman, A, Penninx B. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011; 72: 341-348.
- [24] Wu Z, Chen J, Yuan C, Hong W, Peng D, Zhang C, Fang Y. Difference in remission in a Chinese population with anxious versus nonanxious treatment-resistant depression: a report of OPERATION study. *Journal of affective disorders*. 2013; 150(3), 834-839.
- [25] Freire R, Cirillo P, Nardi A. *Clinical Application of Neurostimulation in Depression. Understanding depression*. Singapore: Springer Nature. 2018.
- [26] Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *Journal of affective disorders*. 2005; 88(3): 255-267.
- [27] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X16300389>
- [28] https://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFSBP_Guidelines_Brain_Stimulation.pdf