

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS
POSGRADO EN PSIQUIATRÍA

Trabajo final de graduación para optar por el grado de
Especialista en Psiquiatría

ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE LA EFICACIA, PERFIL DE COSTO-EFECTIVIDAD Y
SEGURIDAD DEL PROTOCOLO DE ITBS EN PACIENTES CON TRASTORNO
DEPRESIVO RESISTENTE AL TRATAMIENTO PARA SU POTENCIAL
IMPLEMENTACIÓN EN LA UNIDAD DE SERVICIOS ESPECIALES DEL HOSPITAL
NACIONAL DE SALUD MENTAL DE COSTA RICA

Sustentante: Dr. Aarón Solano Agüero

TUTOR: Dr. Roberto Chavarría Bolaños

SAN JOSÉ, NOVIEMBRE 2023.

DEDICATORIA

A mis padres: Marcos Solano e Irene Agüero. Quienes en muchas ocasiones sacrificaron su tranquilidad y bienestar en favor del mío y me pavimentaron el camino para llegar a escribir este trabajo. En el cual se ven resumidas horas de trabajo incansable, utilizando como motor el amor por el conocimiento de la mente humana.

A mi amada esposa Pamela Segura, con quien empecé este hermoso camino y me ha acompañado en las buenas y en las malas, dándome la oportunidad de culminar el camino de arduo estudio acompañado de mi mejor amiga y amor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Roberto Chavarría por su acompañamiento en el proceso de realización de este trabajo, además haber alimentado la semilla de la psiquiatría que poco a poco iba creciendo dentro de mí, mientras cursaba el cuarto año de psiquiatría como estudiante de pregrado.

A mis compañeros de generación, que poco a poco se fueron haciendo queridos amigos, haciendo de momentos duros más llevaderos.

A la Doctora Salas, quien ha afrontado muchas dificultades al ser la jefa de todos nosotros. Al estar yo mediando también las sugerencias, peticiones y errores de los compañeros, se lo difícil que puede llegar a ser y aun así mantiene buena disposición en su trabajo y a la Doctora Maradiegue por su ayuda en la lectura de esta tesis.

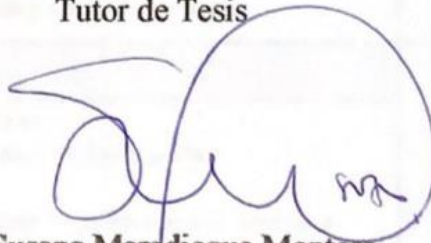
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría”



Dr. Roberto Chavarria Bolaños
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace
Comité Director Posgrado de Psiquiatría



Dr. Roberto Chavarria Bolaños
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace
Tutor de Tesis



Dra. Susana Maradiegue Montero
Médico Especialista en Psiquiatría
Lectora de Tesis



Aaron Guillermo Solano Agüero
Sustentante

Tabla de contenido

RESUMEN	VI
LISTA DE ANEXOS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	X
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	2
CAPÍTULO II	6
MARCO TEÓRICO	6
2.1 ANTECEDENTES.....	7
2.1.1 <i>Antecedentes Internacionales</i>	7
2.1.2 <i>Antecedentes Nacionales</i>	10
2.2 SITUACIÓN ACTUAL DE rTMS Y TBS EN TDM	11
2.3 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL	12
2.4 GENERALIDADES rTMS	16
2.4.1 <i>Propuesta de mecanismo de funcionamiento de rTMS</i>	16
2.4.2 <i>Indicaciones diagnósticas para el uso de rTMS en TDM</i>	18
2.4.3 <i>Perfil de eficacia de rTMS</i>	19
2.4.4 <i>Recaídas y recurrencias con rTMS</i>	20
2.4.5 <i>Factores pronósticos para la aplicación de rTMS</i>	21
2.4.6 <i>Protocolos más utilizados de rTMS en la actualidad</i>	22
2.4.7 <i>Poblaciones especiales</i>	23
2.4.8 <i>rTMS como terapia de potenciación de las funciones cognitivas</i>	24
2.4.9 <i>Efectos Adversos rTMS</i>	25
2.4.10 <i>Contraindicaciones potenciales del uso de rTMS</i>	26
2.4.11 <i>Comparación entre TEC y rTMS</i>	28
2.4.12 <i>Perfil de costo-efectividad de rTMS</i>	29
2.4.13 <i>Problemas con la situación actual de la evidencia de rTMS</i>	34
2.4.14 <i>Problemas con el uso de rTMS en el ámbito del área de salud</i>	35
2.5 FUNDAMENTOS TBS	35
2.5.1 <i>TBS como alternativa a rTMS</i>	35
2.5.2 <i>Antecedentes de TBS</i>	36
2.5.3 <i>Principios básicos de TBS</i>	37
2.5.4 <i>Propuesta de mecanismo de funcionamiento de TBS</i>	37
2.5.5 <i>Efectos clínicos de la TBS</i>	38
2.5.6 <i>Indicaciones diagnósticas para el uso de iTBS en TDM</i>	39
2.5.7 <i>Ventajas de la aplicación de TBS con respecto a rTMS</i>	39
CAPÍTULO 3	41
DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	41
3.1 JUSTIFICACIÓN	42
3.2 DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	44
3.3 OBJETIVOS	44
3.3.1 <i>Objetivo General</i>	44
3.3.2 <i>Objetivos específicos</i>	45
CAPÍTULO 4	46

DISEÑO METODOLÓGICO.....	46
4.1 MATERIALES Y MÉTODOS	47
4.1.1 <i>Tipo de participantes</i>	47
4.1.2 <i>Tipo de intervenciones evaluadas</i>	47
4.1.3 <i>Tipo de resultados evaluados</i>	48
4.1.4 <i>Estrategia de búsqueda</i>	48
4.1.5 <i>Criterios de inclusión</i>	48
4.1.6 <i>Criterios de exclusión</i>	49
4.1.7 <i>Extracción de datos</i>	49
CAPÍTULO 5.	50
ANÁLISIS Y RESULTADOS.....	50
5.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	51
5.2 PROTOCOLOS DE MANEJO CON iTBS EN PACIENTES CON TDR.	53
5.3 OTROS PROTOCOLOS DE MANEJO CON TBS EN PACIENTES CON TDR.....	54
5.4 PERFIL DE EFICACIA TBS.....	54
5.5 PREDICTORES DE RESPUESTA PARA iTBS	56
5.6 EVIDENCIA ACERCA DE OTROS PROTOCOLOS DE TBS EN EL CONTEXTO CLÍNICO.	57
5.7 PROTOCOLO INTENSIVO DE TBS	58
5.8 EFECTOS ADVERSOS TBS	59
5.9 PERFIL DE COSTO EFECTIVIDAD iTBS	60
PARTE 2. PROPUESTA PARA PROTOCOLO DE TERAPIA DE ESTIMULACIÓN INTERMITENTE CON RÁFAGA THETA DEL HOSPITAL NACIONAL DE SALUD MENTAL.	62
CAPÍTULO 6	75
DISCUSIÓN	75
CAPÍTULO 7	81
CONCLUSIONES.....	81
ANEXOS	83
BIBLIOGRAFÍA.....	86

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica de los datos disponibles referente a la eficacia, seguridad, efectos adversos y perfil de costo efectividad del procedimiento de iTBS para el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento. En la evidencia disponible se encuentra que en la comparación directa no existe un criterio de inferioridad de iTBS con respecto a la aplicación de rTMS, además de contar con un perfil similar de seguridad y efectos adversos. Hasta el momento no existe una comparación directa entre el perfil de costo-efectividad entre la iTBS y rTMS, sin embargo. Al presentar una menor duración del procedimiento muestra datos prometedores para su aplicación futura en un servicio de salud pública, como lo es la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental.

ABSTRACT

A bibliographic review of the available data regarding the efficacy, safety, adverse effects and cost-effectiveness profile of the iTBS procedure for the treatment of treatment-resistant depressive disorder is carried out. In the available evidence, it is found that in the direct comparison there is no criterion of inferiority of iTBS with respect to the application of rTMS, in addition to having a similar profile of safety and adverse effects. So far there is no direct comparison between the cost-effectiveness profile between iTBS and rTMS, however. By presenting a shorter duration of the procedure, it shows promising data for its future application in a public health service, such as the Special Services Unit of the National Mental Health Hospital of Costa Rica.

Palabras clave:

Depresión resistente al tratamiento, Efectos Adverso, Estimulación Magnética Transcraneal, Hospital Nacional de Salud Mental, RTMS, Theta Burst Stimulation, Costo-efectividad, Eficacia, Costo, Farmacoterapia, Neuroestimulación, Terapia Electro Convulsiva, Magnética , Costa Rica, Implementación, Bobina, Costos, Antecedentes, Historia.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Preguntas de tamizaje para la aplicación de rTMS y TBS	Página 98
Anexo 2. Parámetros de estimulación de iTBS	Página 99
Anexo 3. Protocolo SAINT para aplicación de iTBS intensivo	Página 99

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Ejemplo de bobinas para el uso de rTMS y TBS. En la imagen A se encuentra un ejemplo de bobina de doble cono que ofrece una estimulación más profunda pero menos localizada. En imagen B se encuentra la bobina "en ocho", que genera el campo más localizado en el centro.	Página 24
Ilustración 2. Ejemplo de bobina circular, que se usa generalmente para encontrar el umbral motor de reposo. Con un campo de gran potencia, pero poco localizado.	Página 24
Ilustración 3. Diagrama de Flujo Prisma para la búsqueda de artículo	Página 65

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Efectos adversos asociados con la administración de iTBS en orden de frecuencia

Página 90

LISTA DE ABREVIATURAS

APA	American Psychiatry Association
BDNF	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
CI	Consentimiento Informado
CCP	Centro Centromericano de Población
CIE-11	Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.a revisión
cTBS	Estimulación continua con ondas Theta
DBS	Estimulación cerebral profunda
DCS	Estimulación por Corriente Directa
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
TEC	Terapia Electroconvulsiva
EEG	Electroencefalograma
EKG	Electrocardiograma
GABA	Ácido Gamma-aminobutírico
GAF	Global Assesment of Functioning
HAM-D	Escala de Hamilton para Depresión
HHA	Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal
HNSM	Hospital Nacional de Salud Mental
HF	Alta Frecuencia
LF	Baja Frecuencia
IC	Intervalo de Confianza
INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos
iTBS	Estimulación con ondas theta intermitente
SSRIS	Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina
SNRIS	Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y noradrenalina
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
MADRS	Escala de Depresión de Montgomery Ashberg
NHS	National Healthcare Service
NICE	National Institute on Clinical Excellence
NNT	Número Necesario para Tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía de Emisión de Positrones
RCP	Royal College of Psychiatrists
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rTMS	Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva

RR	Riesgo Relativo
SNC	Sistema Nervioso Central
TAB	Trastorno Afectivo Bipolar
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
TDR	Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento
TEC	Terapia Electroconvulsiva
TMS	Estimulación Magnética Transcraneal
TBS	Theta Burst Stimulation
IMAOS	Inhibidores de Monoaminoxidasa
ATC	Antidepresivos Tricíclicos
USD	Dólares Estados Unidos
CAD	Dólares de Canadá
SGD	Dólares de Singapur
AUD	Dólares de Australia
CDS	Estimulación por corriente directa
MEP	Potencial Evocado Motor
CPFDL	Corteza prefrontal Dorsolateral
CPF	Corteza Prefrontal
FDA	Food and Drugs Administration
TOC	Trastorno obsesivo compulsivo
NICE	National Institute of clinical Excellence
M1	Corteza Motora Primaria
LTP	Potenciación a largo plazo (Long term potentiation)
LTD	Depresión a largo plazo (Long term Depression)
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
UM	Umbral motor de reposo
EEG	Electroencefalograma
HF	Alta frecuencia
LF	Baja frecuencia
IIT	Intervalo inter-tren
HHA	Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal
NDMA	Receptor de N-metil-D-aspartato
DMN	Red neuronal por defecto (Default-Mode-Network)
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
C	Celsius

Hz	Hertz
GABA	Ácido Gaba-Amino-butírico
CA	Cuerno de Amón
cTBS	Estimulación continua con ráfagas theta
iTBS	Estimulación intermitente con ráfagas theta
Q-LES-Q	Cuestionario de Calidad de vida, disfrute y satisfacción
SDS	Escala de discapacidad de Sheehan
SAINT	Protocolo Stanford acelerado, altas dosis y guiado de TBS
ACC	Corteza cingulada anterior
QALY	Año de vida ajustado por calidad
WTP	Disposición a pagar (Willingness to pay)
PSA	Análisis de sensibilidad probabilístico
ICER	Relación de coste-efectividad incremental



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Aarón Solano Agüero, con cédula de identidad 1 15000731, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis Bibliográfico de la eficacia, costo/efectividad y perfil de seguridad del protocolo de iTBS, en pacientes con Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento, para su potencial implementación en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** **NO** *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Aarón Solano Agüero .

Número de Carné: B06075 Número de cédula: 1 15000731 .

Correo Electrónico: aaronsol19@hotmail.com .

Fecha: Viernes 8 diciembre 2023 . Número de teléfono: 88984075 .

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Roberto Chavarría Bolaños .

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una condición que afecta la salud mental de millones de personas a nivel mundial (Simpson, 2009). Se caracteriza por estado de ánimo bajo, disminución en el interés para ejercer actividades que previamente se disfrutaban, sentimientos de culpa, alteraciones en el sueño, apetito, energía, desesperanza y en ocasiones ideas de muerte o ideación suicida (APA, 2014). Su prevalencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, convirtiéndose en la segunda causa de malestar médico e incapacidad, solo superada por la cardiopatía isquémica (Simpson, 2009).

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2023, el 3,04% de la población mundial padece de TDM (Samaniego, 2023). En América Latina, esta cifra se eleva a un 5%, lo que implica que más de 30 millones de personas de la región cumplen con los criterios para dicho trastorno (Samaniego, 2023). Suponiendo un problema de salud mental comunitario que cada vez es más prevalente en la población joven. Según el informe de la OMS, la prevalencia de depresión en la población adolescente es de 2.8% y en los adultos jóvenes de 5.7% (Samaniego, 2023).

En Costa Rica, la situación no dista del contexto mundial. Aunque no hay estudios poblacionales que permitan establecer una prevalencia certera de la depresión, se dispone de datos de notificación obligatoria, proyecciones del Centro Centroamericano de Población (CCP) y datos del INEC, que indican que la prevalencia se sitúa entre el 7.2% a un año y el 10.8% a lo largo de la vida (Sequeira-Cordero, 2022).

En los últimos años, se ha observado un incremento de las condiciones que afectan la salud mental de la población, liderado por la globalización y urbanización que ha llevado a un aumento de la densidad poblacional, dificultad para la movilización, el incremento en el costo de la vida, la escasez de espacios públicos, contaminantes ambientales, entre otros. En los últimos años el aislamiento social y la pandemia del COVID-19 ha generado mayor demanda de servicios de salud y una elevación en el índice de depresión a nivel mundial de hasta 7 veces con respecto a tiempos anteriores a nivel mundial. Costa Rica ha superado este promedio. En marzo del año 2020 se registraba en promedio un 10% de los pacientes que consultaban que contaban con síntomas depresivos, pasando a un sorprendente 51% en octubre del mismo año (Sequeira-Cordero, 2022).

A comienzos de los años 60, surge la hipótesis monoaminérgica, que cambia la concepción que se tenía en ese momento acerca de la depresión, proponiendo que la depresión se debe a un desequilibrio de neurotransmisores como la serotonina y noradrenalina. Originada a partir de estudios con reserpina un fármaco que reduce los niveles de dichas sustancias. Esta hipótesis impulsó el desarrollo de lo que ahora conocemos como los fármacos antidepresivos que actúan sobre estos neurotransmisores, tales como los inhibidores de monoaminoxidasa (IMAOs), los antidepresivos tricíclicos (ATC) y posteriormente los inhibidores de recaptura de serotonina y los inhibidores de recaptura de noradrenalina (SSRIS y SNRIS, respectivamente). Sin embargo, estos fármacos no son eficaces en todos los casos de TDM, ya que se solo se logra alcanzar una baja tasa de remisión, que es menor al 60% y en los casos de presentar respuesta a la medicación se tarda varias semanas en lograr dicho efecto (Hillhouse, 2015). De los pacientes que no logran la remisión de sus síntomas después de probar uno o más antidepresivos se acuña el término “Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento” (TDR). No hay un consenso sobre la definición exacta de este trastorno, ya que no está incluido en los manuales diagnósticos del DSM-5 ni CIE-11. Una de las primeras definiciones propuestas en 1999, lo describió como “una respuesta inadecuada a dos ensayos con antidepresivos de dos clases diferentes” (Souery, 1999). Sin embargo, otras definiciones han variado en el número y tipo de antidepresivos requeridos, así como la duración e intensidad del tratamiento, como por ejemplo Hillhouse define el término como “Respuesta inadecuada (refiriéndose a falla para alcanzar la remisión) frente a una prueba con 1 o más antidepresivos, con un tiempo y dosis adecuadas” (Hillhouse, 2015). Se estima que la proporción de pacientes con TDR puede llegar hasta el 50%, donde un 10% puede continuar siendo refractario después de agotar todas las opciones terapéuticas disponibles (Lefaucheur, 2020).

El TDR se asocia con un elevado riesgo de suicidio, ya que se estima que el 30% de los pacientes con esta condición realizan un intento suicida en sus vidas, lo que supone un riesgo entre dos a cuatro veces mayor que el de los pacientes con TDM no resistente (Mehta, 2022). Además, el TDR implica una mayor duración de las hospitalizaciones, con una media de 60 días por ingreso, lo que conlleva a consecuencias negativas para el bienestar de los pacientes, integración social post egreso, integración laboral u ocupacional y el estigma social que conlleva un internamiento psiquiátrico (Lefaucheur, 2020). Por otro lado, existe un grupo significativo de pacientes con TDM que no pueden beneficiarse de la medicación antidepresiva por presentar intolerancia al tratamiento, lo que representa entre el 20-40% de la población con TDM (Nguyen, 2015)

El STAR*D es un protocolo que propone un plan secuencial de cuatro niveles de tratamiento farmacológico para el TDM, basado en los resultados de un estudio multicéntrico, con el fin de acelerar la respuesta mediante las pruebas terapéuticas y facilitar la remisión. Sin embargo, este protocolo cuenta con limitaciones, ya que solo el 67% de los pacientes logra la remisión después de pasar por las cuatro fases (Simpson, 2009). Además, los pacientes que necesitan los cuatro niveles de tratamiento para alcanzar la remisión tienen un mayor riesgo de presentar recaídas que los que responden en las primeras fases (Hillhouse, 2015). Por otro lado, entre el 12 y el 25% de los pacientes que responden al tratamiento estándar del primer solo muestran efectos parciales y requieren terapias coadyuvantes, que en muchos casos no son suficientes para alcanzar una mejoría significativa (Lopez, 2019).

Es importante tener en cuenta que la medicación antidepresiva no garantiza una recuperación completa y duradera de los pacientes con TDM. De hecho, existe una alta probabilidad de que los pacientes que responden al tratamiento farmacológico sufran recaídas y recurrencias a lo largo de su vida; con un riesgo de recaída de hasta 85% y el de cronificar la depresión hasta el 20% de los casos (Lefaucheur, 2020). Además, el riesgo se incrementa con el paso del tiempo, ya que el 60% de las recurrencias se producen dentro de los primeros 5 años después de la remisión, el 67% después de los 10 años y el 85% después de los 15 años (Nguyen, 2015).

Estos datos evidencian la necesidad de buscar alternativas más eficaces y personalizadas para el manejo del TDM. El cual, al ser tan prevalente y contar con escasas opciones terapéuticas actualmente constituye un problema de salud pública que afecta a millones de personas a nivel mundial, con graves repercusiones en su calidad de vida y desempeño laboral. El tratamiento de la depresión representa un alto costo económico que alcanza los 26.1 billones USD solo en los Estados Unidos, sin contar el impacto negativo que supone la pérdida de productividad de los trabajadores deprimidos, que se estima en 51.5 billones de USD (Hillhouse, 2015).

Debido al impacto que ha causado el TDR a nivel de salud pública se requiere de intervenciones alternativas que mejoren su pronóstico y calidad de vida. Entre las opciones disponibles se encuentra el ajuste, potenciación o combinación de fármacos antidepresivos, la psicoterapia, el asesoramiento farmacogenético y las terapias de neuroestimulación. Estas últimas han tomado relevancia en los últimos años. Algunas de estas terapias son la terapia electroconvulsiva (TEC), la estimulación por corriente directa (DCS), la estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda (DBS) y la estimulación magnética transcraneal (Dodd, 2021), (Lefaucheur, 2020).

La pandemia COVID-19 ha supuesto un gran impacto económico para los centros de salud, que han visto reducidos sus ingresos por la cancelación de procedimientos, la atención de los pacientes, movilización de recursos, entre otros. Actualmente es de crucial necesidad optimizar recursos para hacer frente a la cuarta ola de la pandemia, asociada al aumento de problemas de salud mental. Ante este escenario, se plantea como un reto el desarrollo de nuevos protocolos que permitan reducir estos costos (Spitz, 2022).

Una de las estrategias que el Hospital Nacional de Salud Mental (HNSM) ofrece a los pacientes que no responden al tratamiento convencional es la TMS, que se realiza con un estimulador adquirido a finales del año 2020. Dado que el Hospital solo dispone de un estimulador para atender a la gran demanda de pacientes con TDR, se hace necesario optimizar la accesibilidad de este servicio para los pacientes.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Antecedentes Internacionales.

Merton y Morton fueron pioneros en el desarrollo de esta técnica a comienzos de la década de los 80, al aplicar una corriente eléctrica de alto voltaje directamente sobre el cuero cabelludo para provocar una contracción muscular sincrónica, llamada potencial evocado motor (MEP), el cual se lograba con eficiencia. Sin embargo, este método era doloroso y por lo tanto limitado (Hallet, 2007).

En 1985, Barker y sus colaboradores en la universidad de Sheffield en Estados Unidos (Zohuri, 2022) lograron estimular por primera vez la corteza cerebral mediante un impulso magnético, para evaluar las vías motoras centrales a través de la activación de la corteza motora (Olney, 2002), logrando así documentar la inducción de un potencial evocado motor a nivel del los músculos abductores del pulgar (Zohuri, 2022), de forma segura e indolora (Olney, 2002).

En lo que resta de la década de los años 80, se continuó utilizando la TMS como una herramienta para explorar la corteza motora y las vías nerviosas. Sin embargo, su alcance se amplió en los años 90 con el desarrollo de la estimulación magnética repetitiva (rTMS) que consiste en aplicar múltiples pulsos magnéticos en un breve lapso de tiempo (Calvo, 2004). Esta técnica tiene la cualidad de inducir cambios en la actividad cerebral prolongados en el tiempo. Gracias a este avance, la TMS ha adquirido gran interés para diversos campos de estudio y aplicación como por ejemplo la fisiopatología de diversas enfermedades, la investigación de funciones cognitivas, el tratamiento de trastornos neurológicos y de particular interés para el presente trabajo el tratamiento de trastornos psiquiátricos (Zohuri, 2022).

Los primeros indicios del efecto de rTMS en los trastornos psiquiátricos fueron observados tempranamente, desde 1985 cuando se realizaban experimentos para medir la velocidad de conducción de los potenciales evocados motores en sujetos sanos, se observaron modificaciones en el estado de ánimo de los participantes. Estos hallazgos abrieron las puertas a una nueva línea de investigación sobre las aplicaciones terapéuticas de la rTMS en el campo de la Psiquiatría, principalmente en TDM (Zohuri, 2022).

La investigación acerca de las propiedades antidepresivas de la rTMS comenzó a forma de ensayos controlados en centros pequeños, donde se observó en su mayoría resultados favorables. La corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) fue elegida como objetivo basándose en evidencias de imagen que la vinculaban con la fisiopatología de la depresión y sus efectos antidepresivos, así como con varios estudios que la asociaban con la desregulación del estado de ánimo (O'Reardon, 2007).

A principios de la década de los años 2000, mediante la realización de estudios pequeños de un solo centro, comparados con placebo se había llegado a la conclusión de que la estimulación de la CPF DL izquierda con alta frecuencia mediante rTMS tenía efectos antidepresivos. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por ensayos más amplios y multicéntricos como el realizado por Fitzgerald et al en el año 2003 que incluyó a 60 pacientes con depresión resistente al tratamiento y mostró resultados positivos con ambos protocolos de estimulación. Asimismo, varios metaanálisis realizados con literatura disponible concluyeron que tanto la estimulación de alta frecuencia en CPF DL izquierda como la estimulación de baja frecuencia en CPF DL derecha tenían efectos antidepresivos significativos en pacientes con TDR (O'Reardon, 2007).

El apoyo del sector industrial fue clave para el desarrollo y establecimiento de la rTMS como terapia para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Un ejemplo de ello es la empresa Neuronetics, creadora del dispositivo Neurostar, especializado en rTMS. Esta empresa financió un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, que involucró a 301 pacientes con TDM que no habían respondido a al menos un tratamiento antidepresivo previo. El estudio aplicó una estimulación de alta frecuencia sobre la CPF DL izquierda durante 4-6 semanas, sin uso de medicación concomitante. Los resultados mostraron que una subpoblación de pacientes (los que tenían una menor resistencia a la medicación, es decir, los que no habían fracasado a más de 2 tratamientos) experimentaron una mejoría significativa en la escala de depresión de Montgomery (MADRS) o en la escala de Hamilton para depresión (HAMD). Esto condujo a la aprobación de la máquina Neurostar por la FDA para el tratamiento de la TDR (Horvath, 2010). Recientemente, rTMS ha sido aprobada también por la FDA para el tratamiento de migraña con aura en el año 2013 y para el tratamiento de TOC en el año 2018 (Caulfield, 2020). Asimismo, el tratamiento con rTMS también fue aprobado en el año 2002 por la Asociación de la Salud de Canadá y ha sido aprobado también por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia del Reino Unido (NICE), entre otros (González-Chacón, 2020).

Una vez consolidada la rTMS como un proceso terapéutico eficaz y seguro, las nuevas corrientes de investigación se han concentrado en buscar formas los parámetros para poder mejorar la eficacia del proceso y mejorar la accesibilidad. Como se había mencionado anteriormente, la rTMS se enfoca en restablecer el desbalance entre la CPFDL derecha e izquierda, ya que este ha sido considerado como un mecanismo clave en el desarrollo de la depresión. Para restaurar este equilibrio, se han diversificado las formas en las cuales se puede lograr esta estimulación. Una de esta es la estimulación con ráfagas theta (TBS), el cual es un proceso que ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento del TDM (Chung, 2014). Este procedimiento ha demostrado su efectividad desde el año 2005, cuando Huang y colegas realizaron un experimento pionero en el que aplicaron 600 pulsos de iTBS sobre la corteza motora y observaron un incremento de la excitabilidad de dicha región. Basándose en este hallazgo, los investigadores emplearon un protocolo de estimulación con TBS intermitente (iTBS) en CPFDL izquierda, como una intervención terapéutica para depresión (Caulfield, 2020).

La comprobación de efectividad de este procedimiento se remonta desde el año 2005, cuando Huang y colegas demostraron que 600 pulsos de iTBS en corteza motora podía aumentar la excitabilidad de dicha región de una forma segura. Ensayos posteriores demostraron que la estimulación de la región M1 en los sujetos de estudio generaba un aumento de la excitabilidad cortical que se mantenía hasta por 20-40 minutos posterior a haber finalizado el protocolo de aplicación, sugiriendo que este proceso se encontraba relacionado con mecanismos de plasticidad sináptica como lo son la potenciación y la depresión a largo plazo (PLP y DLP respectivamente). Los investigadores adoptaron este principio para utilizar la iTBS en CPFDL para el tratamiento de depresión (Caulfield, 2020).

Aunque inicialmente se pensó que la TBS tenía un efecto más potente que otros tipos de rTMS, esta hipótesis no ha sido confirmada, sin embargo, la principal ventaja de la TBS es su rapidez de aplicación (Suppa, 2016). Se ha comprobado que la TBS requiere menos tiempo de estimulación en una sesión que la rTMS convencional, obteniendo resultados similares (Chung, 2014). El estudio que condujo a la aprobación de la iTBS por parte de la FDA fue el realizado por Blumberger et al, 2018. En este ensayo multicéntrico se mostró que 600 pulsos de iTBS para el tratamiento de la depresión no eran inferiores a 3000 pulsos de rTMS a 10Hz. Las tasas de respuesta fueron cercanas al 50% en ambos casos. Desde entonces, se ha ampliado la disponibilidad de estimuladores que pueden aplicar TBS, lo que facilita el acceso de la población

y permite el uso de protocolos acelerados de TBS para pacientes que requieren un tratamiento más intensivo (Claulfield, 2020).

2.1.2 Antecedentes Nacionales

En Costa Rica, Esta terapia se introdujo hace unos 15 años, pero solo era accesible en ese momento en el sector privado, a través de la Clínica de Estimulación Magnética Transcraneal de Costa Rica (TMSCR, 2023). Sin embargo, en los últimos diez años, el avance tecnológico, la reducción de los costos y el incremento de la evidencia científica sobre su eficacia han favorecido la adquisición de equipos de TMS por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), que los ha implementado en varios centros hospitalarios, tales como: el Hospital México, Hospital San Juan de Dios, Hospital de Niños, Hospital Calderón Guardia y el Hospital Nacional de Salud Mental.

En el contexto nacional, existe una limitada evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de las intervenciones con TMS. Hasta la fecha, solo se ha publicado un estudio de tipo serie de casos que evaluó los resultados de TMS en nueve pacientes con secuelas de ictus, encontrando mejoría significativa en el periodo comprendido entre el 2009 y el 2014 (Maynard, 2014). Este Hallazgo motivó la implementación de un protocolo de rehabilitación basado en TMS para pacientes con antecedentes de ictus en el año 2022 (Beeche Alfaro, 2023).

En el campo de la psiquiatría y TMS, el estudio de González-Chacón del 2022 es el único que se ha encontrado hasta el momento. Este estudio se realizó en la Clínica de Estimulación Magnética Transcraneal de Costa Rica, con una muestra de 327 pacientes que recibieron TMS como tratamiento único o coadyuvante para los síntomas depresivos. Los resultados mostraron una disminución significativa de los síntomas depresivos, objetivada por una reducción en el puntaje del inventario de depresión de Beck versión II (González-Chacón, 2022).

A nuestro conocimiento, no se dispone de ningún estudio que haya valorado el uso de TBS en el país.

2.2 Situación actual de rTMS y TBS en TDM

Actualmente la rTMS se ha esparcido a nivel global con una gran rapidez. Las clínicas se han distribuido globalmente y las máquinas de TMS se pueden encontrar en muchos consultorios de especialistas a lo largo del mundo (Koutsomitros, 2021). Por su parte, la evidencia de rTMS se ha multiplicado en los últimos años. En la última década, más de 14000 estudios han sido publicados, de los cuales 1400 son ensayos clínicos, en los cuales se han buscado nuevas combinaciones en frecuencia, intensidad, duración de los trenes, números de pulsos por día, número de sesiones por semana, duración del curso estándar de una terapia, tipo de bobina, número y localización de la estimulación entre muchas otras variables, con el objetivo de aumentar la eficacia (Rossi, 2009).

Según las recomendaciones europeas, la rTMS de alta frecuencia sobre CPFDL izquierda tiene un nivel de evidencia A, mientras que la rTMS de baja frecuencia sobre CPFDL derecha tiene un nivel de evidencia B, ya que la estimulación de alta frecuencia a nivel izquierdo parece tener una mayor eficacia y rapidez en la mejoría clínica que la estimulación de baja frecuencia. En ambos casos, se puede emplear la TBS como una modalidad alternativa de tratamiento (Lefaucheur, 2020).

En cuanto a la población en la cual se recomienda su aplicación, la sociedad clínica de TMS acota “la rTMS está indicada para el tratamiento de TDM en pacientes adultos que no han presentado mejoría satisfactoria con tratamiento antidepresivo, o en caso de intolerancia a la farmacoterapia” (Perera, 2016).

Actualmente también se encuentra como opción terapéutica en casos de refractariedad e intolerancia a la medicación en las guías de tratamiento de TDM de la Asociación Americana de Psiquiatría, la Red Canadiense de Tratamientos del Estado de Ánimo y Ansiedad y Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (Malavera, 2014).

La TBS por su parte ha demostrado resultados prometedores desde su aprobación por la FDA en el año 2018 (Bulteau, 2022). Al compararla con rTMS se ha observado que la TBS ofrece ventajas como una mayor accesibilidad a la terapia, al reducir el tiempo y el costo de la aplicación (Blumberger, 2018). Además, aprovechando su corta duración y versatilidad se ha buscado el

desarrollar protocolos intensivos, donde se estimule en repetidas ocasiones al paciente para mejorar y acelerar la respuesta clínica (Cole, 2020).

2.3 Principios básicos de la estimulación magnética transcraneal

La TMS se basa en el principio de Faraday, el cual establece que una corriente eléctrica, al pasar por una bobina de alambre crea un campo magnético en el plano perpendicular al de la bobina (Chervyakov, 2015). Este campo magnético tiene una intensidad comparable al de una máquina de Resonancia Magnética Nuclear (entre 1.5 y 2 Teslas) y una duración breve (de hasta 100 microsegundos) (Perera, 2016; Hallet, 2007). Al interactuar con los tejidos conductores de electricidad en el cuerpo cabelludo, se induce una corriente eléctrica secundaria que provoca la despolarización de las neuronas en una dirección perpendicular al campo magnético (Chervyakov, 2015). Dicha corriente es capaz de atravesar la piel, hueso, tejido graso y asegura que la corriente inducida llegue al sitio a estimular con poca atenuación de su intensidad (Brunoni, 2019).

Para generar el campo magnético se pueden utilizar diferentes tipos de bobina de acuerdo con el objetivo que se tenga determinado para la sesión. Las principales son: la bobina circular, donde el campo es más concentrado en la periferia interna de la bobina, sin corriente inducida en el centro. Produce un campo amplio, pero poco localizado. Por otro lado, está la bobina de tipo Figura 8, la cual produce un estímulo más focal, donde la corriente se suma en el centro del 8, por lo cual, las fibras neuronales en esta región son las que tienen mayor probabilidad de ser estimuladas. Dicha bobina puede estimular hasta 2cm de profundidad, debido a que produce un estímulo muy focal ha hecho de esta bobina muy versátil, actualmente es la más utilizada. Además, está la bobina de doble cono, que cuenta con 2 alas circulares adyacentes en un ángulo de 95 grados. Es grande, por lo que produce un campo más fuerte y menos focal que la bobina en 8. Tiene como ventaja que permite la estimulación directa de regiones profundas, donde la bobina en 8 no es capaz de llegar, permitiendo realizar diferentes cosas que con otros tipos de bobina no se pueden hacer como la estimulación del piso pélvico, estimulación de miembros inferiores o estimulación cerebelosa (Rossi, 2009)

La posición de las alas de la bobina con respecto al cuero cabelludo del paciente determina la focalización y capacidad del pulso para poder llegar a la región deseada, ya que los elementos de la bobina que no son tangenciales al cuero cabelludo inducen acumulación de carga en la superficie, lo que reduce la transmisión del pulso y consecuentemente la estimulación de las fibras.

Debido a esto se prefiere que las alas se encuentren en una disposición perpendicular al sitio de estimulación (Rossi, 2009).

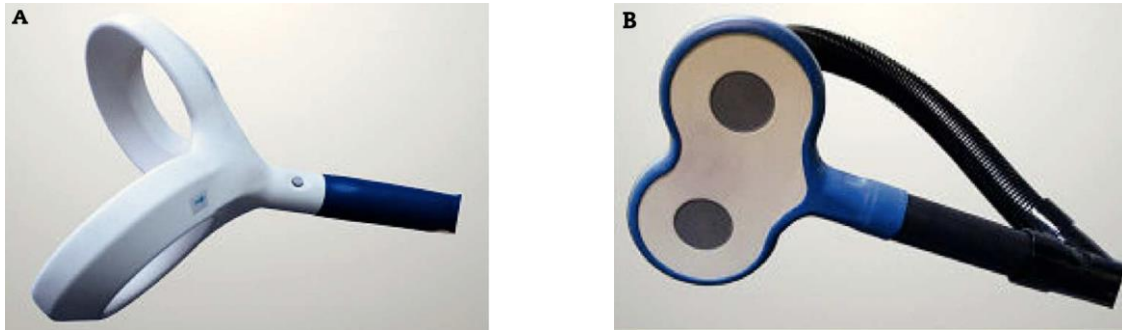


Ilustración 1. Ejemplo de bobinas para el uso de rTMS y TBS. En la imagen A se encuentra un ejemplo de bobina de doble cono que ofrece una estimulación más profunda pero menos localizada. En imagen B se encuentra la bobina "en ocho", que genera el campo más localizado en el centro. Imágenes tomadas de Malavera, M., Silva, F., García, R., Rueda, L., & Carrillo, S. (2014). Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcranial en neuropsiquiatría. Revista colombiana de psiquiatría, 43(1), 32-39.



Ilustración 2. Ejemplo de bobina circular, que se usa generalmente para encontrar el umbral motor de reposo. Con un campo de gran potencia pero poco localizado. Fuente: <http://www.nsselectromedicina.net/equipamiento/tms-rtms/>

Un aspecto fundamental para la adecuada aplicación de la estimulación magnética es la correcta selección de los parámetros de aplicación, de los cuales se destacan 4 principales. En primer lugar la localización del estímulo, que corresponde a la zona cerebral que se desea estimular con la bobina. La elección de esta zona depende de la patología que pretende tratar y el efecto que se busca obtener (Orozco, 2020). Como se mencionaba en el apartado anterior, en el caso del TDM, la zona más utilizada para la estimulación es la CPFDL (Lefaucheur, 2020). Dicha estructura se ubica 5cm por delante del punto motor de la mano aproximadamente. Para localizarla con precisión, existen diferentes métodos. El más fiable y considerado el estándar de oro

actualmente es el de neuronavegación, que consiste en escanear el cerebro del paciente y marcar la zona objetivo entre las áreas de brodmann 9 y 46 (Brunoni, 2019). Sin embargo, este método es costoso y poco accesible, por lo que se pueden emplear otros más sencillos y económicos, como lo es el método de EEG 10-20, que utiliza el punto F como referencia (Lefaucheur, 2020), (Brunoni, 2019). Otro método reciente es el “Beam F3”, que combina el sistema 10-20 con un cálculo matemático ponderando las medidas de la circunferencia de la cabeza, distancia trago-trago y distancia nasión-inión. Dichos datos se colocan en una herramienta online, la cual brinda un resultado con una exactitud comparable con el sistema de neuronavegación (Brunoni, 2019). El método de los 5cm, que se basaba en una distancia fija desde el punto M1, ha quedado obsoleto y no se recomienda su uso (Lefaucheur, 2020), (Brunoni, 2019).

El segundo parámetro a tomar en cuenta a la hora de estimulación es la magnitud del campo magnético que se aplica sobre el paciente para estimularlo. Esta debe ser adecuada para provocar la despolarización de las neuronas. En el contexto clínico, la intensidad se establece como un porcentaje del umbral motor de reposo (UM) (Orozco, 2020). El UM es definido como “intensidad mínima de TMS que produce una contracción o MEP mayor de 5uV, en al menos 50% de los ensayos” (Camprodon, 2016). Para poder evaluarlo clínicamente, se estimula la región M1 de la mano, que corresponde a los músculos abductor corto del pulgar y primer interóseo dorsal. Se debe observar una respuesta en dichos músculos en al menos 50% de los ensayos (Brunoni, 2019). Las mediciones son estables y reproducibles, pero varían según los factores que modulan la excitabilidad cortical (Camprodon, 2016). Los protocolos estándar emplean una intensidad promedio de 100-120% el UM (Brunoni, 2019).

El tercer parámetro consiste en la frecuencia, que se define como el número de pulsos por segundo que se aplican al área cortical objetivo. La frecuencia tiene un papel en el recto modulador de la rTMS sobre la actividad neuronal (Orozco, 2020). Según el valor de la frecuencia, se distinguen 2 tipos de estimulación: la estimulación de alta frecuencia (HF), que emplea frecuencias superiores a 1Hz, habitualmente entre 5 y 10Hz, y que produce un aumento de la excitabilidad cortical en el área estimulada; y la estimulación de baja frecuencia (LF), que utiliza frecuencias inferiores a 1Hz y que induce una disminución de la excitabilidad cortical en el área estimulada (Lefaucheur, 2020; Brunoni, 2019).

La duración de la sesión es el cuarto parámetro a tener en cuenta a la hora de la estimulación, pues determina el número de pulsos que se aplican. A mayor cantidad de pulsos aplicados en una sesión, mayor será la probabilidad de mantener el efecto después de haber terminado la misma (Orozco, 2020). Este aspecto es crucial para el pronóstico, ya que para lograr una eficacia clínica se requieren al menos 1000 pulsos por sesión con estimulaciones de alta frecuencia y al menos 1200 pulsos por sesión con estimulaciones de baja frecuencia (Lefaucheur, 2020). Por su parte, el protocolo Neurostar emplea un total de 3000 pulsos por sesión. Extrapolando este dato al número total de sesiones, se documenta que para el caso de TDM se recomienda tener al menos 10 sesiones (McClintock, 2018)

Además de los parámetros mencionados anteriormente, es importante considerar el tren de pulsos, que se define como la duración del estímulo y el intervalo inter-tren (IIT), que corresponde al tiempo de pausa sin estimulación entre los periodos de estimulación (Hallet, 2007). Estos dos aspectos son cruciales para reducir el riesgo de efectos adversos, especialmente las convulsiones en las estimulaciones de alta frecuencia, ya que cuanto más largo sea el tren de estímulos y más corto el IIT, mayor será el riesgo de presentar convulsiones. En las estimulaciones de baja frecuencia, este factor no es aplicable, puesto que la estimulación es continua. En el caso del protocolo Neurostar, se emplea una duración de tren de 4s y un IIT de 26s (McClintock, 2018).

2.4 Generalidades rTMS

2.4.1 Propuesta de mecanismo de funcionamiento de rTMS

La efectividad de la rTMS se puede explicar mediante diversos mecanismos que involucran modificaciones a nivel neuronal, estructural, endocrino y neurotrófico. Entre estos mecanismos se encuentran: la inducción de procesos de potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD respectivamente), que alteran la plasticidad sináptica (Brunoni, 2019; Chervyakov, 2015); la regulación de la actividad de red de control cognitivo y la red neuronal por defecto, que influyen en el funcionamiento ejecutivo y la atención (Lantrip, 2017); los cambios estructurales en sustancia gris, que reflejan la reorganización cortical (Chervyakov, 2015; Bulteau 2017); los efectos endocrinos, que modulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema inmunológico (Bulteau, 2017); y los efectos neurotróficos, que estimulan el crecimiento y la supervivencia neuronal (Chervyakov, 2015).

En primera instancia, la estimulación de alta frecuencia en la CPFDL produce un incremento de la actividad y la despolarización neuronal, la cual se produce mediante la remoción del bloqueo del tapón de magnesio de los receptores de NMDA y facilita el ingreso de calcio al interior de las neuronas. Este proceso conduce a la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP), un mecanismo de plasticidad sináptica que se divide en dos fases: la temprana y la tardía. La fase temprana se caracteriza por un cambio en la fuerza sináptica que dura entre 30 y 60 minutos, mientras que la fase tardía implica una modificación de la expresión génica y la síntesis de proteínas que se extiende desde horas hasta semanas. La aplicación repetida de rTMS favorece la consolidación de la LTP tardía, lo que permite mantener el efecto terapéutico hasta por 6 meses después de finalizar el ciclo del tratamiento (Chervyakov, 2015). La LTD por otra parte implica la reducción persistente de la eficacia de la transmisión neuronal. Dicho proceso se produce por disminución de la sensibilidad de los receptores NMDA al glutamato y la disminución de la cantidad y velocidad del flujo de iones de calcio en las neuronas postsinápticas. La inducción de la LTD depende del nivel de estimulación previo de la red neuronal afectada, así como de la frecuencia y duración de los estímulos posteriores (Brunoni, 2019; Chervyakov, 2015).

Siguiendo la línea argumental expuesta en apartados previos, se seleccionó la CPFDL como el área cerebral a estimular debido a su relevancia en la fisiopatología de la depresión en los pacientes candidatos a rTMS. La CPFDL forma parte de la red de control cognitivo, que se encarga de regular el comportamiento de manera flexible y adaptativa ante las variaciones de las exigencias ambientales y objetivos personales. Esto implica la capacidad de modificar la respuesta habitual cuando ésta deja de ser adecuada. La red está integrada por tres estructuras principales: el cíngulo dorsal anterior, que detecta las situaciones que requieren un mayor control cognitivo, la corteza parietal posterior, que identifica las señales ambientales que provocan la respuesta conductual y la CPFDL, que ejerce un control jerárquico sobre las estructuras mencionadas. Estas estructuras colaboran para asignar valencia y saliencia a los estímulos interoceptivos y exteroceptivos (Lantrip, 2017). La correlación funcional entre la actividad de la CPFDL y la corteza cingulada se asocia inversamente con la respuesta al tratamiento (Bulteau, 2017).

Uno de los factores que contribuyen a la vulnerabilidad y el mantenimiento del TDM es la desregulación emocional, entendida como la dificultad para regular las emociones de forma adaptativa mediante estrategias cognitivas y conductuales orientadas a metas. La desregulación emocional se asocia con un déficit en el control cognitivo. Este déficit se ha relacionado con un mayor riesgo de recaídas y recurrencias en pacientes con TDM, así como un uso ineficaz de estrategias de regulación emocional como rumiación, reapreciación y supresión expresiva. Dicha alteración es inversamente proporcional con la actividad de la red neuronal por defecto (DMN), la cual se encuentra hiperactiva en TDM, lo que traduce en una mayor tendencia a generar pensamientos negativos sobre sí mismos y el mundo. Este desabalance provoca una mayor tendencia a la desregulación emocional en estos pacientes y por ende, la persistencia de los síntomas (Lantrip, 2017; Luber, 2014).

Las alteraciones a nivel de la CPFDL y la red de control cognitivo también se pueden observar en otros dominios cognitivos como la memoria operativa y la inhibición cognitiva. Dichas alteraciones se pueden observar en deficiencias a la hora de realizar pruebas de memoria verbal, fluencia y velocidad de procesamiento. Sin embargo, estos déficits pueden mejorar tras un curso de rTMS (Lantrip, 2017; Luber, 2014).

La rTMS induce cambios neuroplásticos a diferentes niveles. A nivel molecular, se ha observado que se produce un aumento de la sinaptogénesis, neurogénesis y gliogénesis, procesos mediados por el aumento del BDNF, que favorece la supervivencia, migración, diferenciación y crecimiento de las neuronas, así como la formación de nuevas sinapsis. El BDNF también tiene efectos antiapoptóticos, al incrementar la expresión de bcl-2 y FAS (Chervyakov, 2015). Por otro lado, a nivel celular y tisular, la TMS promueve la angiogénesis, aumento del tamaño cerebral y flujo sanguíneo cerebral, lo que se puede evidenciar mediante técnicas de imagen (Bulteau, 2017; Chervyakov, 2015). A nivel endocrino, la TMS modula la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), lo que correlaciona con la mejoría clínica (Bulteau, 2017).

2.4.2 Indicaciones diagnósticas para el uso de rTMS en TDM

La rTMS se ha empleado especialmente en el TDR, el cual, en sus definiciones más frecuentes, es definido como al falta de respuesta terapéutica a 1 o 2 pruebas con tratamiento antidepresivo, con dosis y tiempo de prueba adecuados (Dodd, 2021).

La sociedad de TMS ha establecido una serie de criterios y recomendaciones para la aplicación de TMS en el TDM, basándose en la evidencia científica disponible y en la experiencia clínica. Según sus recomendaciones, la rTMS es una opción terapéutica válida para los pacientes con TDM que no han tenido una respuesta satisfactoria con el tratamiento farmacológico (TDR) o que hayan presentado intolerancia al mismo (Perera, 2016). A pesar de las diferentes definiciones de TDR, se ha observado que la eficacia de la TMS aumenta entre menos ensayos farmacológicos haya tenido el paciente en el pasado (Voigt, 2017).

Para estas indicaciones está recomendada la aplicación de alta frecuencia (HF) en la CPFDL. Esta modalidad de estimulación se puede combinar o no con una terapia antidepresiva concomitante, según el criterio clínico. Por el contrario, la estimulación con baja frecuencia (LF) con rTMS no cuenta con tanto respaldo estadístico como su contraparte (Perera, 2016).

En cuanto al manejo de las recaídas o recurrencias en el episodio depresivo, la sociedad de TMS recomienda repetir la aplicación de la TMS con los mismos parámetros que se utilizaron previamente, siempre y cuando se haya obtenido una buena respuesta inicial. En cambio, si el paciente ha presentado recaídas frecuentes, se aconseja seguir con la terapia de mantenimiento con TMS, cuya frecuencia puede variar según el criterio clínico, pero se sugiere iniciar con dos sesiones por semana y posteriormente ir disminuyendo la frecuencia de forma gradual en un lapso de tres semanas (Perera, 2016).

Estas recomendaciones son similares a las que se encuentran en las guías Europeas para la aplicación de TMS y las Guías CANMAT. Según estas fuentes, la TMS ha demostrado su eficacia antidepresiva con la estimulación de alta frecuencia sobre la CPFDL izquierda. Se recomienda su uso en la fase aguda del episodio de TDR de tipo unipolar, con o sin tratamiento antidepresivo concomitante. Sin embargo, no hay un consenso respecto a la terapia de mantenimiento con TMS (Lefaucheur, 2020).

2.4.3 Perfil de eficacia de rTMS

La eficacia de la rTMS es definida como la capacidad para producir una mejoría clínica significativa en los pacientes con TDR. Para medir la eficacia de la rTMS, se utilizan diferentes indicadores. Sin embargo, los más utilizados son la valoración de la tasa de respuesta y remisión, la primera definida como la disminución de los síntomas depresivos en un 50% o más, según una escala validada, siendo las más frecuentemente utilizadas la MADRS y la HAM-D. Por otro lado, la remisión definida como la definición como la vuelta a la funcionalidad diaria previa del paciente, dejando de cumplir los criterios para TDM. Estos indicadores se comparan con los obtenidos por la aplicación de estimulación simulada (sham), que es un procedimiento que imita la rTMS, pero a diferencia de esta no genera campo magnético alguno.

En los ensayos de eficacia que se comenzaron a realizar en la década del 2000 y desde entonces se han venido diversificando y mejorando en los aspectos técnicos, la rTMS ha demostrado contar con un perfil de eficacia adecuado para el tratamiento de TDR, con una mayor tasa de respuesta y remisión que el placebo (sham). En primera instancia, el estudio NICE del 2015, valoró una gran cantidad de estudios, donde resalta que un meta análisis de diferentes revisiones sistemáticas que demostró que había una mejoría significativa en la reducción de los síntomas depresivos en favor de la rTMS. Por otro lado, una revisión sistemática de 10 estudios

aleatorizados y controlados, que incluyó a 634 pacientes con TDR tratados con rTMS o con placebo, reveló que los pacientes tratados con rTMS o estimulación simulada presentaban un riesgo relativo (RR) de 3.29 en favor de la respuesta con rTMS (NICE, 2015). Por otro lado, un metaanálisis del 2010, que incluyó a 40 estudios de rTMS en sujetos con TDM, que agrupaba a 1347 pacientes, de los cuales 715 recibieron rTMS activa y 632 rTMS simulada. En general se encontró que la rTMS disminuía los síntomas depresivos en comparación con placebo de forma significativa, con un tamaño del efecto de 0,55 (Malavera, 2014).

La tasa de respuesta y de remisión depende también del grado de resistencia al tratamiento que cuente con el paciente, así como el inicio temprano de la estimulación, esto señalado por Voigt et al. Quienes plantearon la pregunta de si sería mejor iniciar la rTMS antes del fallo terapéutico con 2 tratamientos, como se realizaba antes. Se encontró que la eficacia para la respuesta y remisión pasaba del 30.6% y 28.5% respectivamente, después de un fallo con tratamiento, a un 13.7% y un 16.5% con 2 fallos terapéuticos y finalmente un 13% y un 16.3% con tres fallos terapéuticos (Voigt, 2017).

En cuanto al grado de reducción de los síntomas depresivos con rTMS, una revisión sistemática de 63 estudios que incluyó a 2240 pacientes que recibieron la rTMS y 806 pacientes que recibieron placebo. En una comparación mediante la escala de HAM-D, se demostró que en pacientes con cualquier tipo de depresión, el promedio de reducción del porcentaje de los síntomas era del 37% en el grupo de rTMS, mientras que en el grupo de la estimulación simulada era de 22%. Por otro lado, específicamente en pacientes con TDR, se encontró que el porcentaje promedio de reducción de los síntomas era de 48%, mientras que en el grupo de estimulación simulada era tan solo del 23% (NICE, 2015).

2.4.4 Recaídas y recurrencias con rTMS

Se ha documentado que la prevalencia de recaídas posterior a un tratamiento de rTMS a los 6 meses es de 10%. Ante esta situación, se han propuesto diversas estrategias para el manejo de los pacientes con recaídas. Una de ellas consiste en el monitoreo activo de los indicadores tempranos recaídas e intervención precoz en estos casos. Cuando el paciente ha respondido a rTMS y sufre una recaída, se aplica el mismo protocolo que le permitió alcanzar la remisión, pero con una menor frecuencia, inicialmente se brinda en promedio 2 sesiones por semana. Una vez que los síntomas han remitido, se reduce gradualmente la frecuencia hasta llegar a un tratamiento

mensual. Este tratamiento se puede extender según el riesgo de recaída que presente el paciente (Primdore, 2018).

Otra modalidad de manejo temprano de las recaídas es emplear un esquema abreviado de 5 sesiones en 3 días, en los pacientes que presentan puntuaciones cercanas a la recaída en el seguimiento post tratamiento. Posteriormente se pueden utilizar 2 opciones de acuerdo con la experiencia del clínico y preferencia del paciente. Una de estas consiste en aplicar la sesión mensual de mantenimiento, la otra consiste en un mantenimiento en clúster, el cual se trata en aplicar el mismo esquema de cinco sesiones en tres días, pero de forma continua, con el objetivo de preservar el estado de remisión y disminuir el riesgo de recaídas e ingresos hospitalarios (Primdore, 2018).

2.4.5 Factores pronósticos para la aplicación de rTMS

La literatura científica se ha identificado diversos factores que influyen en la probabilidad de respuesta de la TMS. Dentro de los factores que se han asociado con buena respuesta al procedimiento se encuentran: baja resistencia previa a los antidepresivos (Simpson, 2009), la aplicación temprana de TMS tras el inicio de un episodio depresivo, preferiblemente en el primer año del episodio agudo, edad menor a 65 años, mayor número de sesiones administradas, la combinación con tratamiento farmacológico (Lefaucher, 2020; Guo, 2017), la duración prolongada del tratamiento, utilización de protocolos de alta intensidad, ausencia de síntomas psicóticos, que hayan tenido buena respuesta previa en caso de haber contado con TMS previamente, la activación del lóbulo frontal inferior evidenciada por técnicas de neuroimagen (Malavera, 2014) y la mejoría temprana, que se asocia con una mayor respuesta a las 20 semanas de tratamiento (Lee, 2020).

Entre los factores que se asocian con pobre respuesta a la TMS, o con recaídas posteriores al curso del tratamiento se encuentran: la persistencia de síntomas residuales en el periodo posterior inmediato al tratamiento (Primdore, 2018), una mayor resistencia a los fármacos, larga duración del episodio depresivo, edad avanzada, presencia de episodio con síntomas psicóticos, el uso concomitante de benzodiazepinas o anticonvulsivantes y la ausencia de un incremento de la actividad a nivel frontal inferior, evidenciado por técnicas de imagen (Malavera, 2014).

Una de las consideraciones relevantes para el seguimiento de los pacientes posterior a haber concluido una serie de TMS es tener en cuenta el riesgo de recaídas. Para prevenir o mitigar este riesgo, se recomienda ofrecer estrategias de mantenimiento adecuadas a cada caso, con especial atención a los signos tempranos de recaídas. Una opción viable es aplicar ciclos cortos de rTMS de 5 sesiones en un intervalo de 3 a 5 días cuando los pacientes presentan un deterioro de su estado de ánimo por al menos 4 semanas, lo que podría reducir la necesidad de tratamientos más extensos (Primdore, 2018)

2.4.6 Protocolos más utilizados de rTMS en la actualidad

Actualmente el más protocolo más ampliamente utilizado es el que se empleó para la aprobación del dispositivo Neurostar de Neuronetics por al FDA en el 2008. Este protocolo consiste en aplicar una estimulación de alta frecuencia (10Hz) en la CPFDL izquierda, con una intensidad de 120% del UM, usando un patrón de estimulación de 4 segundos seguidos de un IIT de 26 segundos. Cada sesión consta de 75 trenes, lo que equivale a 3000 pulsos en total (Simpson, 2009; Brunoni, 2019).

Por otra parte, los protocolos de baja frecuencia (1Hz) han mostrado menor evidencia estadística que los de alta frecuencia en el CPFDL izquierdo, pero se han demostrado más efectivos que el placebo y mejor tolerados por tener menor riesgo de inducir convulsiones en pacientes susceptibles. El protocolo estándar de estimulación de baja frecuencia consiste en administrar entre 600 y 1500 pulsos por sesión, sin necesidad de IIT, ya que se puede aplicar de forma continua debido al bajo riesgo de convulsiones (Lefaucheur, 2020; Brunoni, 2019).

Asimismo, se ha investigado la posibilidad de combinar la estimulación de alta frecuencia en la CPFDL izquierda con la estimulación de baja frecuencia en CPFDL derecha simultáneamente. Sin embargo, solo un estudio ha encontrado que esta modalidad es superior a la estimulación unilateral, por lo que no se puede recomendar su uso clínico por el momento (Lefaucheur, 2020).

2.4.7 Poblaciones especiales

2.4.7.1 rTMS durante el embarazo.

La aplicación de rTMS en pacientes durante el periodo de embarazo ha mostrado ser segura y eficaz. Sin embargo, requiere valoraciones adicionales de riesgo en comparación con la aplicación fuera del periodo de embarazo. Principalmente el riesgo de inducción de crisis convulsivas en la madre, ya que se dice que las hormonas reproductivas tienen gran influencia sobre la excitabilidad cortical, favoreciendo la aparición de fenómenos vitales en estas pacientes. La evidencia disponible sobre este riesgo es limitada y proviene principalmente de estudios compuestos por muestras pequeñas, llegando a un promedio de 50 pacientes en total valoradas, siendo la mayoría estimuladas mediante rTMS de alta frecuencia en CPFDL izquierda, de las cuales no se reportaron convulsiones inducidas por el procedimiento, ni complicaciones en los hijos durante el seguimiento que constó de 18 a 62 meses. Estos hallazgos sugieren que la rTMS constituye una opción terapéutica y eficaz para esta población, pero se requieren más estudios con diseños más rigurosos y muestras más amplias para poder confirmarlo (Rossi, 2021).

2.4.7.2 Población pediátrica.

La evidencia disponible sobre la rTMS en la población pediátrica es mucho menor que la existente para la población adulta. Esto se debe a las dificultades que suponen los niños y adolescentes para otorgar su consentimiento informado para participar en los estudios. Asimismo, la mayoría de los estudios se han realizado con rTMS de pulso único, para medir los MEP, por lo que hay escasa evidencia sobre los protocolos de rTMS para tratamiento de TDM y TDR. Hasta el momento, se han publicado alrededor de 100 estudios con rTMS en población pediátrica en niños menores de 10 años, mientras que para la TBS solo se han realizado unos pocos estudios, que suman una muestra total de alrededor de 76 niños. Por otro lado, no se dispone de datos sobre la rTMS en niños menores de 1 año (Rossi, 2021).

Se ha observado que, debido a que los umbrales convulsivos de esta población son más elevados, es poco probable que los dispositivos estimuladores magnéticos puedan llegar a inducir una crisis convulsiva en estos pacientes, y por esta razón no se han reportado casos de convulsiones durante el procedimiento. No obstante, se ha registrado una alta prevalencia de dolor en el lugar de

aplicación del estímulo, que suele ser leve y transitoria. Por otro lado, no se han observado otros efectos adversos asociados con este procedimiento en esta población (Rossi, 2021).

2.4.8 rTMS como terapia de potenciación de las funciones cognitivas.

Al irse difundiendo el uso de la rTMS a nivel mundial, de igual forma lo han hecho las formas de aplicación y sus indicaciones. La terapia cuenta con diversas indicaciones autorizadas que tratan múltiples enfermedades, pero también se ha explorado su potencial para mejorar el rendimiento cognitivo en personas sanas. Para ello, se han propuesto 3 mecanismos teóricos que explicarían cómo la rTMS podría inducir cambios plásticos en las redes neuronales implicadas en distintas funciones cognitivas. El primero es el efecto de balance, que se basa en el modelo de rivalidad interhemisférica, según el cual la estimulación de una región cerebral puede inhibir la actividad de su homóloga contralateral, reduciendo así la interferencia y favoreciendo el procesamiento de información en la región deseada. Este efecto se ha observado en el tratamiento de la depresión mediante la aplicación de rTMS de forma diferenciada en CPFDL derecha e izquierda, pero también se ha sugerido que podría mejorar la función motora, la memoria verbal y la atención visuoespacial.

El segundo mecanismo es el de arrastre, que se basa en la relación entre los ritmos oscilatorios cerebrales y las funciones cognitivas. Según esta hipótesis, la TMS podría sincronizar la actividad neuronal con una frecuencia específica, adecuada para la tarea a realizar, mediante aplicación exógena de un estímulo rítmico.

Por último, el tercer mecanismo es la resonancia estocástica, que se basa en el principio de que la inducción de un ruido subulmbral en un sistema puede facilitar la detección de una señal débil y, por lo tanto, mejorar el rendimiento cognitivo.

Estos tres mecanismos han servido de base para diseñar protocolos de estimulación que buscan optimizar las funciones ejecutivas como el planeamiento, la inhibición, la atención y el razonamiento lógico, mediante la estimulación de la CPFDL. Sin embargo, esta práctica plantea dilemas éticos y morales, ya que se trata de una aplicación off-label, cuya eficacia y seguridad aún no están lo suficientemente demostradas, así como el impacto social que podría conllevar (Rossi, 2021)

2.4.9 Efectos Adversos rTMS

La rTMS es una técnica que presenta un alto nivel de seguridad y tolerabilidad, con una incidencia muy baja de efectos adversos serios (Taylor, 2018). El EA más común es la cefalea, que se produce en el área del cuero cabelludo estimulada (Guo, 2017). Esta suele ser de leve intensidad y no impide la continuación del tratamiento en la mayoría de los casos (menos del 2%), además de disminuir a lo largo de las sesiones del tratamiento. La cefalea puede deberse a diferentes mecanismos, el principal es la contracción de los músculos occipitales, pero también puede deberse a los cambios en el flujo sanguíneo cerebral durante la estimulación o la incomodidad postural durante el procedimiento (Taylor, 2018).

Por otro lado, la rTMS no parece aumentar el riesgo de viraje a manía o transición a psicosis en comparación con placebo, aunque la evidencia al respecto es escasa (Lefaucher, 2020; Taylor, 2018). Sin embargo, se ha detectado la presencia de una entidad conocida como “síndrome de activación sub maniaca” caracterizado por la presencia de empeoramiento del insomnio, agitación y ansiedad. Dicha entidad no es infrecuente en el contexto de aplicación de rTMS desde una perspectiva naturalista, favorecida por la presencia de combinación de esta terapia con el uso de benzodiazepinas o hipnóticos. Su curso tiende a ser autolimitado (Rossi, 2021).

En el caso de síntomas psicóticos inducidos por la terapia, se han reportado en series de caso, pero no se sabe si es diferente a la tasa de síntomas psicóticos usuales de la población (Rossi, 2021).

La complicación más grave asociada con el procedimiento es la aparición de crisis convulsivas, cuya probabilidad se estima entre el 0,03% y el 0,1% de los casos según diferentes estudios (Guo, 2017; Brunoni, 2019). Esta cifra es similar a la de las convulsiones espontáneas que pueden ocurrir con el tratamiento farmacológico antidepresivo. Por otro lado, no se ha registrado casos de estatus epiléptico en pacientes sometidos a rTMS (Taylor, 2018).

Dentro de los factores de riesgo relacionados con un riesgo elevado para convulsiones se encuentra el uso de una mayor intensidad, frecuencia, duración de la sesión y del tren de estímulos a la hora de la sesión, así como condiciones predisponentes como por ejemplo neurológicas, edad, consumo de sustancias y cambios farmacológicos recientes (Guo, 2017; Taylor, 2018). Para

reducir este riesgo, se aconseja emplear protocolos de baja frecuencia en pacientes vulnerables (Guo, 2017). Aunque no se han registrado casos de muerte por rTMS (Brunoni, 2019), es un evento adverso que debe evitarse.

Otro riesgo a tener en cuenta es el calentamiento de la bobina y el cuero cabelludo, que puede provocar daños térmicos en el tejido cerebral. La bobina se calienta en promedio 0,1 grados Celsius (C) por cada pulso y el cuero cabelludo puede aumentar hasta 0,8C con estimulaciones más profundas. Por lo tanto, se recomienda enfriar el equipo adecuadamente y monitorizar la temperatura del paciente, especialmente si tiene implantes metálicos que puedan elevarla más rápidamente. Los umbrales de daño térmico son de 50C por 100 segundos y 55C por 10 segundos para el cuero cabelludo y de 43 grados para el tejido cerebral (Rossi, 2009). El material de la bobina también se encuentra relacionado con la presencia de calentamiento, ya que las bobinas fabricadas de plata u oro calientan significativamente más que las demás (Rossi, 2021).

Finalmente, el riesgo de sordera es otro aspecto a tener en cuenta. La bobina genera una presión acústica de hasta 140dB, que puede alterar el umbral auditivo del paciente. Para prevenir este efecto, se debe usar la protección auditiva adecuada, con tapones de oído (Rossi, 2009).

2.4.10 Contraindicaciones potenciales del uso de rTMS

La aplicación de la rTMS ha estado sujeta a diferentes contraindicaciones que han ido variando en relación con el aumento del conocimiento acerca del procedimiento y su perfil de seguridad. Actualmente, la única contraindicación absoluta que se mantiene es la presencia de dispositivos metálicos en contacto cercano con la bobina, especialmente implantes cocleares y generadores de pulso internos (Rossi, 2009). Estos dispositivos pueden verse afectados por las fuerzas magnéticas que se generan entorno a la bobina, ya que pueden ser atraídos o repelidos por el campo magnético o sufrir un aumento de la corriente por inducción. Esto puede provocar daño permanente al interferir con la corriente interna del dispositivo, sobre todo si se encuentran a una distancia menor de 2cm del centro de la bobina. Asimismo, los dispositivos que se encuentran entre 2 y 10cm de la bobina pueden presentar disfunción temporal, con las consecuencias que esto puede acarrear. Por lo tanto, se recomienda que los generadores de pulso se sitúen a una distancia mayor de 10cm del centro de la bobina. Por otro lado, hay dispositivos que no se ven afectados por las fuerzas de atracción o repulsión magnéticas, como por ejemplo las placas de titanio en el

cráneo, las varillas de titanio o los clips de aneurisma, razón por la cual se consideran seguros durante el procedimiento, ya que tienen baja conductividad del pulso. Del mismo modo, los marcapasos cardíacos y los estimuladores del nervio vago también se consideran seguros siempre que se encuentren a una distancia mayor de 10cm del centro de la bobina (Rossi, 2021).

Como se mencionaba anteriormente, la presencia de placas metálicas en el cráneo no constituye una contraindicación para la aplicación de la rTMS, siempre y cuando el material de las mismas sea compatible con el campo magnético generado por el estimulador. Entre los materiales más adecuados se encuentra el titanio, el cual debido a sus propiedades químicas presenta una baja conductividad eléctrica y térmica, por lo que reduce el riesgo de inducir corrientes en los dispositivos o incrementar la temperatura del tejido circundante (Rossi, 2021).

En cuanto a las contraindicaciones relativas, los factores que se han relacionado con un mayor riesgo de convulsiones durante la aplicación de TMS, se encuentran algunos cuya influencia a pesar de conocerse que es de naturaleza positiva, no se ha determinado en que grado específico puede esta determinar el riesgo de presentar alguna convulsión en el futuro. Estos incluyen el empleo de nuevos paradigmas de estimulación, la historia personal de epilepsia, las lesiones cerebrales de diversa etiología (vascular, traumática, tumoral, infecciosa, metabólica, etc.), la privación del sueño, el consumo de alcohol, la presencia de electrodos intracraneales, el embarazo y la enfermedad cardíaca severa (Rossi, 2009). Respecto al tratamiento farmacológico concomitante con la TMS, se han reportado hallazgos contradictorios sobre su efecto en el riesgo de convulsiones. Algunos estudios sugieren que los cambios recientes en la medicación podrían aumentar dicho riesgo (Taylor, 2018), mientras que otros no hallan evidencia al respecto (Rossi, 2009). No obstante, por precaución, se recomienda prestar especial atención a los pacientes que hayan modificado recientemente la dosis o el tipo de fármaco, especialmente si el cambio ha sido brusco o si ha habido combinación de varios tratamientos (Rossi, 2021).

Se ha determinado que los protocolos de frecuencia por otro lado no se encuentran relacionados con un aumento de riesgo de convulsiones (Rossi, 2009).

2.4.11 Comparación entre TEC y rTMS

A pesar de que la rTMS es una técnica que ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de la TDR, teniendo un adecuado desempeño en comparación con el placebo, debe también ser comparada con la TEC que se ha considerado por muchos años el tratamiento de referencia para la depresión severa o la TDR.

La evidencia científica disponible ha demostrado que la TEC es más eficaz que la rTMS para el tratamiento del TDM, especialmente en pacientes con síntomas psicóticos y mayor refractariedad. Sin embargo, en muchos casos se prefiere la rTMS al ser más segura, más tolerable y menos invasiva que la TEC. Esto se ha demostrado inicialmente a partir del estudio NICE en el año 2015, que realizó un metaanálisis de diferentes revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia de la rTMS y la TEC. El metaanálisis demostró que cuando la rTMS es comparada con la TEC en pacientes con cualquier tipo de depresión, el porcentaje promedio de reducción de los síntomas depresivos mediante la escala de HAM-D era del 34% en el grupo de la rTMS, mientras que en el grupo de la TEC era de 46%. Además, se valoró una revisión sistemática de 10 estudios aleatorizados y controlados que llegó a incluir un total de 429 pacientes con TDM, reveló un RR de 1.52 en favor de la TEC en la respuesta y 1.42 en la remisión (NICE, 2015).

Por otro lado, un estudio realizado por Malavera et al. En el año 2014 que incluyó a 2015 sujetos, 113 tratados con rTMS y 102 con TEC, reveló resultados que fueron más favorables con TEC que con rTMS, con un tamaño del efecto de -0.47 de forma significativa. Mientras que un metaanálisis realizado por Berlim et al. Demostró un OR de 0.46 en favor de la efectividad de la TEC contra la aplicación de la rTMS, tanto en remisión como la respuesta (Malavera, 2014).

Finalmente un meta análisis que valoró la rTMS comparada con otras técnicas, entre ellas la TEC, demostró que la TEC es más eficaz que la rTMS para el tratamiento de TDM, especialmente en pacientes psicóticos, además, la tasa de respuesta era baja en los pacientes que eran resistentes a TEC, indicando que no se debía utilizar la rTMS si previamente se había aplicado la TEC sin resultados favorables (Brunoni, 2019).

Uno de los elementos que hay que tener en cuenta además de la clasificación de la refractariedad para la aplicación de rTMS, es además la valoración de las características de los

síntomas. Ya que se ha visto que la diferencia entre la TEC y la rTMS se acentúa al valorar diferentes especificadores de síntomas para el trastorno depresivo, como por ejemplo el TDM con características ansiosas o síntomas psicóticos. Ya que se ha evidenciado que al presentar estos especificadores, los ensayos que han valorado la eficacia no han logrado llegar a la significancia estadística, mientras que la TEC si ha demostrado una disminución significativa de los síntomas. Esto debe ser ponderado la tolerabilidad, del procedimiento, ya que un metaanálisis indica que, a pesar de la mayor eficacia de la TEC en comparación con la rTMS, esta última es más tolerada por los pacientes (Lefaucheur, 2020). Esto es relevante, ya que en las revisiones naturalísticas se ha observado que la mayoría de los pacientes hubieran preferido tener la opción de recibir rTMS antes que TEC para el alivio de sus síntomas (Magnezi, 2016). Cosa que es importante tener en cuenta ya que el estigma asociado con la colocación de la TEC; además del procedimiento de internamiento en la mayoría de los casos de la TEC, riesgo anestésico y efectos adversos asociados con la TEC hacen que los pacientes consideren la rTMS como una primera opción (Akhtar, 2016).

2.4.12 Perfil de costo-efectividad de rTMS

Una condición necesaria para implementar una terapia en un sistema de salud como la CCSS es que la esta sea costo-efectiva. En este trabajo se utilizará el criterio de año de vida ajustado por calidad “QALY” para evaluar la efectividad de la terapia. Un QALY es una unidad que representa un año de vida en una persona con perfecto estado de salud. La cantidad de QALY que acumula una persona depende de su nivel y la duración de su salud. Si una persona en particular se encuentra en perfecto estado de salud por un año, tendrá una equivalencia a 1 QALY. Mientras que 0 QALYS implican que una persona está fallecida. Si la salud es menor al máximo, los QALY se acumulan a una tasa menor a 1 por año. Lo mismo si una persona está en perfecto estado de salud por un tiempo menor a un año, según la definición de NICE. Esta definición es relevante porque combina la calidad (valores de utilidad) y la cantidad de vida (Zhao, 2017).

Además, es importante considerar el concepto de “disposición a pagar” (WTP por sus siglas en inglés, refiriéndose a “Willingness to pay”), que se usa en los análisis económicos. El WTP representa el precio máximo que un cliente pagaría por un producto o servicio, expresado en una moneda, usualmente en dólares, según la definición de Harvard. En el caso de una terapia con rTMS, terapias farmacológicas o TEC; el WTP se usa desde la perspectiva de la institución o aseguradora (Zhao, 2017).

Para comparar el perfil de costo efectividad de 2 terapias, se utilizará el indicador de relación costo-efectividad incremental (ICER), usado por la NICE para definir los perfiles de costo-efectividad de las terapias que ahí se aplican. El resultado se expresará en la moneda del estudio que se analice y se pondrá en perspectiva con el WTP de cada sistema de salud en los análisis presentados (Vallejo-Torres, 2014). Por ejemplo, Si una terapia “x” comparada con una terapia “y” presenta un ICER de 80 000 dólares y el WTP se encuentra en 70 000 dólares, dicha terapia no sería considerada como rentable por la institución, mientras que, si el valor estuviera por debajo del umbral de WTP, la terapia “x” sería considerada como costo efectivo con respecto a la terapia “y”, según el portal online de NICE.

Utilizando las herramientas descritas en los párrafos anteriores, se revisaron diferentes análisis comparativos de los costos y los beneficios de las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento. Se consideran 2 tipos de intervenciones para su comparación: en primera instancia el tratamiento farmacológico, que es el más común y recomendado por la literatura como primera línea de tratamiento (Voigt, 2017), y la terapia electroconvulsiva, que se utiliza para los casos más severos y refractarios (Pohar, 2019). Se pretende evaluar la relación entre el gasto sanitario y los resultados clínicos de cada modalidad de tratamiento.

En primera instancia se cuenta con la valoración económica de la rTMS en comparación con la terapia farmacológica. Para ello, se utilizó un modelo de Markov de tres años con ciclos de dos meses, realizado por Nguyen et al. (2017) en Australia. El modelo incorporó datos de eficacia, costos y calidad de vida extraídos de la literatura científica, los informes oficiales y opiniones de expertos. Los resultados mostraron que la rTMS era una opción dominante y costo-efectiva en comparación con la farmacoterapia, ya que generaba más QALYs (1,25 frente a 1,18 de la farmacoterapia) y un menor costo total representado por 31.003 dólares austrailanos (AUD) frente a 31.190 AUD de la farmacoterapia. Según el análisis de sensibilidad probabilístico, la rTMS tenía una probabilidad de 73% de ser costo-efectiva si se consideraba un umbral de WTP de 50.000 AUD (Nguyen, 2015)

En el contexto estadounidense, Voigt et al. (2017) desarrollaron un modlo de Markov para evaluar los costos directos y los QALYS de rTMS y terapia farmacológica en pacientes con trastorno depresivo resistente al tratamiento. A diferencia de otros estudios, apliaron rTMS de

forma temprana en el tratamiento de los pacientes, al incorporar dicha terapia después de solo una falla terapéutica con farmacoterapia. Los resultados mostraron que rTMS era más costo efectivo que la terapia farmacológica en todos los grupos de edad. Por ejemplo, en el grupo de 20-30 años, la terapia farmacológica tenía un costo por QALY de 12.855 dólares (USD), mientras que rTMS tenía un costo de 10.293 USD por QALY ganado. Esta tendencia se observó en todos los rangos de edad. Además, realizaron un Tornado Plot y encontraron que rTMS era menos costosa que la terapia farmacológica si: el número de sesiones de tratamiento por año era menos a 28 en pacientes mayores de 50 años y 34 en pacientes en el grupo de 20 años; o si el costo de la sesión de rTMS era menor a 230 USD en el grupo de pacientes de 20 años. Estas diferencias se explican porque el costo por QALY aumenta con la edad de los pacientes. (Voigt, 2017).

En relación con la comparación de rTMS con la terapia electroconvulsiva se analizarán los resultados de los análisis por parte de Pohar, et al. (2019), quienes realizaron una revisión de tres análisis de costo-efectividad de la rTMS en comparación con la TEC en pacientes con trastorno depresivo resistente al tratamiento. Los resultados de esta revisión mostraron diferencias significativas con respecto a la perspectiva de cada país.

Por un lado, desde la perspectiva del sistema de salud de Singapur, se construyó un modelo de Markov para estimar el costo y el beneficio de rTMS frente a la TEC. Los resultados indicaron que la rTMS era más costo-efectiva que la TEC, ya que esta última tenía una ICER de 311.024 dólares de Singapur (SGD) por año de vida ajustado a calidad (QALY) ganado, lo cual superaba el WTP que se estableció en 70.000 SGD por QALY ganado. Además, en el análisis de subgrupo rTMS resultó ser menos costosa y más efectiva que TEC en pacientes depresivos no psicóticos. Sin embargo, cabe destacar que el costo del internamiento influyó notablemente en esta relación, ya que, si la TEC se hubiera aplicado de forma ambulatoria, el ICER habría sido mucho menor, siendo de 78.819 SGD por QALY ganado (Pohar, 2019). Desde la perspectiva individual de este estudio, rTMS se asoció con un menor costo total (21.835 SGD), en comparación con TEC (34.859 SGD) y con más QALYS ganados (0,7361 vs 0,7243 respectivamente), considerando que este perfil se refiere únicamente al tratamiento de pacientes depresivos no psicóticos. Al presentar el análisis de sensibilidad probabilístico, se determinó que al presentar el umbral de WTP a 70.000 SGD, existía un 95% de probabilidad de que rTMS fuera efectiva sobre TEC, mientras que, si este umbral aumenta, la probabilidad aumenta en favor de la TEC (Zhao, 2017).

Por otro lado, en España, se realizó un análisis de costo-efectividad comparando la rTMS y la TEC en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Se utilizó un modelo de Markov basado en los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, y se estimó la efectividad en términos de QALYS. Los resultados mostraron que la TEC por sí sola era más barata y más efectiva que la rTMS sola, y que la combinación de rTMS seguida de TEC era la opción más cara y efectiva, asumiendo que el umbral de WTP se situaba en los 30.000 euros. Sin embargo, el costo de la rTMS sola era de 16.858 euros, mientras que el de la TEC sola era de 20.279 euros, lo que implicaba un ICER de 72.668 euros para la TEC sola y de 103.954 euros para la rTMS seguida de la aplicación de TEC. Esto significa que la rTMS por sí sola solo sería costo efectivo frente a la TEC si su precio se redujera al menos en un 50%. Es importante destacar que el análisis consideró la rTMS como un paso previo a la TEC en el algoritmo terapéutico para los pacientes con TDR (Vallejo-Torres, 2014; Pohar, 2019).

Como se puede observar anteriormente, se han encontrado resultados contradictorios según los diferentes estudios realizados. Estos estudios dependen de factores como el contexto de los sistemas de salud, el momento en que se llevaron a cabo, además del avance y difusión de la terapia a nivel mundial. El análisis desde la perspectiva del Sistema de Salud de Ontario del 2016 ofrece una perspectiva más balanceada, mostrando que la rTMS es costo efectiva en comparación con la farmacoterapia si la WTP es mayor a 98.242 dólares canadienses (CAD) por QALY ganado. Desde el punto de vista de la TEC; al presentar un ICER de 37.641 CAD por QALY ganado con respecto a rTMS, se puede notar que la rTMS tiene menores costos (5.272 CAD vs 5.960 CAD de la TEC), pero menores efectos (0.31 QALY vs 0.32 QALY de la TEC), que llevaría a concluir que la rTMS es costo-efectiva con respecto a TEC, siempre y cuando el WTP se encuentre por debajo del umbral ya comentado mientras que al aumentar el umbral de WTP, la TEC se vuelve más rentable (Pohar, 2019).

En ese mismo año, se realizó el estudio de la Universidad de Calgary en Alberta, que evaluó la costo-efectividad de la rTMS frente a la TEC en pacientes con trastorno depresivo resistente al tratamiento. El seguimiento de los pacientes fue de 3 a 6 meses y los principales resultados medidos fueron la remisión y la recaída. Según el análisis, rTMS obtuvo mayor cantidad de QALYS que TEC tanto para la tasa de respuesta (0,59 vs 0,57) como para la tasa de remisión (0,53 vs 0,54), y además fue menos costosa (952 CAD vs 3.324 CAD). El ICER de rTMS fue de 20.203 CAD por QALY ganado. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que rTMS tenía

una probabilidad de 98.2% de ser costo-efectiva respecto a TEC para la respuesta y del 84,5% para la remisión (Ontario, 2021).

El análisis de costo efectividad realizado por Fitzgibbon et al. En el año 2019 ofrece una perspectiva más reciente sobre el uso de la rTMS para el tratamiento de la depresión resistente. Este estudio económico emplea un modelo de Markov para simular los costos y los beneficios de la rTMS en comparación con la TEC, considerando que la rTMS se aplica como parte de un algoritmo escalonado en el que los pacientes que no responden a la rTMS reciben TEC posteriormente. Según el modelo, se estimó que el 35% de los pacientes pasarían de rTMS a TEC. El análisis se realizó desde la perspectiva del sistema de salud de Ontario, incluyendo los costos indirectos asociados a la baja productividad y el cuidado de los pacientes. Los resultados mostraron que la rTMS de alta frecuencia fue dominante sobre la TEC sola, al ser menos costosa, con un ahorro de 46.094 CAD, y más efectiva con una ganancia de 0.96 QALY al utilizar la rTMS dentro del algoritmo. El análisis de sensibilidad probabilístico confirmó que había un 100% de probabilidad de que la rTMS fuera más costo efectiva que la TEC (Ontario, 2021).

En cuanto al perfil de costo-efectividad de la iTBS, hay pocos análisis económicos que tomen en cuenta, su evaluación económica es escasa y no se había comparado directamente con otras opciones terapéuticas como la TEC y la farmacoterapia. En el contexto canadiense, desde el año 2018 se ha utilizado indiferentemente la rTMS y la iTBS a raíz del estudio de no inferioridad de Blumberger et al. Del mismo año. Cabe resaltar que, en el sistema de salud canadiense, hasta el año 2021 no se contaba con el uso de rTMS o iTBS de forma pública, razón por la cual no se había planteado un estudio de mayor tamaño que implicara la posibilidad de ahorro con una técnica vs la otra (Ontario, 2021).

Al menos esta era la situación hasta que el Sistema de Salud de Ontario realizó en 2021 un análisis de salud pública para evaluar la costo-efectividad de rTMS e iTBS en comparación con la farmacoterapia y la TEC para el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento. Para ello, se utilizó un modelo de Markov que simuló una cohorte de 10.000 pacientes con esta condición. Se asumió que el 35% de los pacientes requerirían TEC después de recibir rTMS o iTBS. Se estimó el costo por sesión de cada modalidad, incluyendo los costos directos de enfermería, equipo y manejo psiquiátrico. El costo por sesión fue de 109,52 CAD para la rTMS y de 101,62 CAD para la iTBS. Se estableció un límite máximo de tres cursos que consta de 42 sesiones por curso para la rTMS e iTBS, y de un curso de 15 sesiones para TEC. Se definió un umbral de WTP de 50.000 CAD por QALY. Los resultados mostraron que tanto rTMS como iTBS

tuvieron un mejor perfil de costo efectividad, siendo ambas dominantes (menos costosas y más efectiva) sobre la TEC, según el análisis de sensibilidad probabilístico. Asimismo, ambas modalidades fueron costo efectivas en comparación con la farmacoterapia, siempre que el WTP fuera superior a 50.000 CAD (Ontario, 2021)

Como se ha demostrado en los diferentes análisis mencionados, la rTMS ha emergido como una alternativa terapéutica para el TDR, con gran cantidad de evidencia que soporta su eficacia y seguridad. Sin embargo, su implementación también implica considerar su impacto económico, especialmente si se está tratando de un sistema de salud pública. En ese sentido, los estudios de análisis económico revisados indican que la rTMS presenta una mejor relación costo-efectividad que la TEC; siempre que se aplique dentro de un esquema escalonado donde la rTMS sea el primer escalón y la TEC el segundo, en caso de falta de respuesta a la primera. Esto se debe a que la rTMS no pretende reemplazar a la TEC, sino complementarla, permitiendo reducir los costos y mejorar los resultados en salud. El principal factor de ahorro sería la disminución de las hospitalizaciones, ya que tanto la rTMS como la iTBS se pueden administrar de forma ambulatoria, caso contrario para la TEC, donde se utiliza con mayor frecuencia de forma intrahospitalaria. En el último estudio económico consultado, correspondiente al análisis de Ontario, se observó una excelente relación costo-efectividad tanto de la rTMS como de la iTBS, con un ahorro significativo con respecto a la TEC. Aunque aún no se dispone de un estudio económico que compare directamente la rTMS con la iTBS, en este estudio la iTBS mostró un mejor desempeño desde el punto de vista económico (Ontario, 2021).

2.4.13 Problemas con la situación actual de la evidencia de rTMS

La rTMS ha mostrado resultados favorables a lo largo de los múltiples estudios a los que se ha sometido a través del tiempo desde su surgimiento. Pero los protocolos básicos tienen una efectividad limitada, que oscila entre el 30 y el 50%. Además, la estimulación requiere mucho tiempo, con sesiones que pueden llegar hasta los 45 minutos, las cuales se realizan con una frecuencia de 4-5 veces por semana durante un total de 20-40 sesiones en un lapso de 4-6 semanas. (Chen, 2020). Esto dificulta la accesibilidad al tratamiento y aumenta significativamente el costo por sesión (Blumberger, 2018).

Por otro lado, aunque el número de ensayos ha crecido considerablemente en la última década, la mayoría de dichos ensayos son pequeños y de bajo poder, con evidencia inconsistente

y un efecto antidepresivo modesto. Además se ha encontrado que el factor del efecto placebo influye significativamente en los resultados, mientras que en otros casos está pobremente definido. Por ejemplo, Bengtsson en el presente año realizó un ensayo con 49 pacientes, con doble ciego, aleatorizado y controlado con simulación y se encontró que el 74% de los pacientes podían identificar si estaban recibiendo placebo o tratamiento activo (Bengtsson, 2023).

2.4.14 Problemas con el uso de rTMS en el ámbito del área de salud.

La rTMS ha demostrado su utilidad, seguridad, tolerabilidad y eficacia en el tratamiento de la TDR. Sin embargo, su implementación en el ámbito de la salud pública enfrenta algunos desafíos que deben ser considerados. Uno de ellos es la limitación de su uso en pacientes graves, ya que requieren una intervención rápida y efectiva debido a la severidad de los síntomas que presentan, poniendo en riesgo la vida por disminución de la ingesta, alteraciones electrolíticas y metabólicas, ideación suicida, entre otros. La rTMS tiene un tiempo medio de respuesta de 10-20 sesiones que equivale a 1-2 semanas (Lee, 2020), lo que puede resultar insuficiente para estos casos. Se han explorado protocolos alternativos de rTMS acelerada, que consiste en aplicar más de 2 sesiones por día, pero no se han encontrado evidencia significativa que respalde su superioridad sobre el protocolo estándar. Además, el análisis de costo-efectividad muestra que los protocolos muy intensivos incrementan notablemente el gasto por paciente, sin ofrecer una ventaja clara en términos de resultados (Chen, 2020).

2.5 Fundamentos TBS

2.5.1 TBS como alternativa a rTMS

La técnica de estimulación con ráfatas Theta (TBS) fue aprobada por la FDA en el año 2018, basándose en el estudio de Blumberger, et al. Que demostró la no inferioridad de esta modalidad con respecto a rTMS estándar. La TBS presenta diversas ventajas para su implementación en un servicio de salud, sobre todo a nivel público, las cuales se describen a continuación:

En primer lugar, se encuentra la menor duración de la aplicación, pues una sesión de TBS tiene una media de 3 minutos, mientras que una sesión de rTMS tarda 37.5 minutos. Así, la TBS puede administrar 600 pulsos en tan solo 3 minutos, con efectos similares o incluso superiores a

una estimulación estándar de alta frecuencia (Blumberger, 2018). Esto implica un mejor perfil de efectividad (Bulteau, 2022).

Otra ventaja es el menor costo de las sesiones, lo que mejora el perfil de costo-efectividad asociado con las sesiones de TBS en comparación con las sesiones estándar (Bulteau, 2017).

Además, se ha observado que la TBS parece tener un efecto modulador de la función dopaminérgica que puede mejorar el retardo psicomotor en pacientes con TBS, lo que supone un beneficio en pacientes con características melancólicas, que no generalmente se había visto que tenían pobre respuesta con la rTMS (Bulteau, 2017).

También se destaca el mayor grado de confort, ya que, al tener una menor duración del procedimiento, el paciente se siente más cómodo con el mismo (Bulteau, 2017).

La corta duración de la aplicación permite el desarrollo de protocolos intensivos para los pacientes más graves, variando de 2-5 sesiones por día para acelerar el proceso y obtener resultados más favorables (Alp, 2023; Cole, 2020).

2.5.2 Antecedentes de TBS

El fundamento básico de la aplicación de TBS es producir un efecto análogo al de rTMS, pero con una duración menor de estimulación y una persistencia mayor de su efecto terapéutico (Ekman, 2023). Este avance se debe a los progresos tecnológicos que han permitido mejorar los dispositivos de rTMS en la última década, los cuales llegaron a poder brindar estimulaciones con frecuencias tan altas como 50Hz. Esto ha abierto nuevas posibilidades para diseñar protocolos de rTMS, los cuales permiten inducir neuroplasticidad a nivel cerebral con sesiones más cortas (Rounis, 2020).

Los primeros estudios con estimulaciones a 50Hz mostraron que se incrementaba la amplitud de los MEP y se reducía la latencia de inhibición cortical comparado la estimulación estándar con rTMS. Estas frecuencias de estimulación se implementaron al ritmo de disparo hipocámpal que se había observado en estudios con ratones. Al aplicar la estimulación en humanos, se encontró que las ondas theta continuas tenían un efecto inhibitorio, mientras que la estimulación con ráfagas intermitentes tenía un efecto excitatorio (Rounis, 2020).

Con el aumento progresivo del conocimiento acerca de este tipo de estimulación, se fue diversificando la forma en la que este se administraba, así como se aumentaba exponencialmente la disponibilidad de esta terapia (Lefaucheur, 2020).

2.5.3 Principios básicos de TBS

La estimulación con TBS es una técnica que consiste en utilizar un dispositivo de TMS capaz de generar frecuencias más altas a las utilizadas en los parámetros usuales de rTMS (hasta 50Hz) para inducir cambios en la actividad cortical mediante la aplicación de una gran cantidad de pulsos en un breve lapso de tiempo de manera segura y tolerable para el paciente (Ekman, 2023). El patrón de la liberación de los pulsos simula las ráfagas theta endógenos a nivel hipocampal. Dichas ráfagas pueden ser aplicadas tanto de una forma continua, como de una forma intermitente, teniendo efectos inhibitorios o excitatorios respectivamente (Guo, 2017). Esto permite emplear los mismos objetivos que usa la rTMS para la estimulación en las sesiones, siendo en depresión principalmente la CPFDL derecha e izquierda. Las ráfagas theta permiten inducir los fenómenos de potenciación o depresión a largo plazo de la transmisión sináptica, permitiendo que el efecto se sostenga a través del tiempo (Blumberger, 2018).

2.5.4 Propuesta de mecanismo de funcionamiento de TBS

La TBS actúa sobre los mecanismos de plasticidad sináptica a largo plazo, especialmente la LTP y la LTD, mediante la aplicación de ráfagas de frecuencia theta que regulan la transmisión neuronal. La inducción de estos fenómenos depende del patrón temporal de las ráfagas, pues una sola ráfaga no es capaz de desencadenarlos, debido a que genera corrientes excitatorias e inhibitorias simultáneas que se contrarrestan y reducen la amplitud de la despolarización post sináptica (Larson, 2015). Mientras que una activación repetida utilizando un patrón preestablecido puede generar cambios mediante acumulación de sustancias que favorecen la inducción preferente de uno u otro proceso (Rounis, 2020).

En el caso de la estimulación intermitente (iTBS), la LTP se puede inducir mediante la estimulación con trenes de pulsos, que simulan las descargas fisiológicas de las neuronas piramidales del CA1 del hipocampo, evidenciado mediante estudios previos. Debido a la gran velocidad de los estímulos aplicados, los trenes se les conoce como ráfagas, las cuales son desplegadas a una frecuencia de 50Hz, mientras que cada ráfaga va seguida de otra ráfaga con una

frecuencia de 5Hz, frecuencia que ha demostrado ser la óptima en los ensayos, ya que corresponde precisamente al ritmo theta endógeno del hipocampo. Este ritmo facilita la LTP al modular la actividad de los autorreceptores de las neuronas GABAérgicas, reduciendo la liberación de GABA y disminuyendo la actividad de inhibición tónica que ejercen a este nivel. Esto permite una mayor activación de los receptores NMDA, que son esenciales para la LTP, ya que permiten un mayor ingreso de calcio al interior de las neuronas y la activación de segundos mensajeros para favorecer también la LTP tardía (Larson, 2015; Rounis, 2020).

En el caso de la estimulación que utiliza un patrón continuo de TBS, induce un efecto inhibitorio sobre la plasticidad sináptica mediante un mecanismo que actúa en forma inversa al señalado anteriormente, implicando una mayor activación de las neuronas GABAérgicas. Estas neuronas incrementan la inhibición tónica en la corteza cerebral, lo que reduce la excitabilidad de los receptores NMDA y, por lo tanto, favorece la inducción de LTD en las sinapsis glutamatérgicas. A nivel intracelular, este patrón se encuentra marcado por una disminución de la acumulación de calcio intracelular, lo cual se traduce en una disminución de la liberación de segundos mensajeros y por lo tanto menor probabilidad de la inducción de mecanismos que favorezcan el desarrollo de potenciación de dicha sinapsis (Rounis, 2020).

Además de la modulación de la actividad de las interneuronas GABA, otro factor determinante es el calcio, que regula la liberación de neurotransmisores y la activación de segundos mensajeros según el patrón de acumulación que se produzca en las neuronas excitatorias tras la estimulación del receptor NMDA. Estos segundos mensajeros son los responsables de inducir la potenciación o depresión a largo plazo tardía (Rounis, 2020).

2.5.5 Efectos clínicos de la TBS.

Los efectos clínicos de la estimulación con cTBS e iTBS son similares a los de la estimulación convencional con rTMS, ya que ambas técnicas modulan la actividad cortical de una región específica según el objetivo terapéutico. En el caso del tratamiento de TDR, la cTBS se utiliza sobre la CPFDL derecha, mientras que la iTBS se utiliza sobre la CPFDL izquierda, de acuerdo con las guías de tratamiento (Lefaucheur, 2020).

Adicional a los efectos esperados a la hora de estimular la CPFDL con TBS, se han visto mejorías adicionales. En particular, se ha demostrado que el uso de iTBS en CPFDL, correlaciona

con una mejoría moderada de las funciones ejecutivas, tales como el secuenciamiento, la actualización de información, el juicio, la capacidad de resolución de problemas, la inhibición de impulsos, el planeamiento y el cambio de tarea. Estos beneficios se deben principalmente a la estimulación del nodo de control cognitivo (Cristancho, 2020).

Por otro lado, se ha demostrado que la TBS modula el papel de la liberación de dopamina, que depende de la conectividad entre CPF rostromedial y el estriado medial. En los pacientes con depresión, se ha encontrado una respuesta atenuada de positividad de recompensa que se correlaciona con la gravedad de los síntomas. Sin embargo, tras un ciclo de estimulación con TBS, se produjo una mejoría moderada de la función de recompensa, que se reflejó en una reducción del puntaje de anhedonia, un síntoma de difícil manejo en pacientes con TDR (Ryan, 2022). Este efecto es directamente proporcional al nivel basal de anhedonia del paciente, ya que, si el paciente no presenta anhedonia de forma basal, parece que la positividad de recompensa disminuye (Duprat, 2018).

2.5.6 Indicaciones diagnósticas para el uso de iTBS en TDM

La iTBS cuenta con las mismas indicaciones para el trastorno depresivo mayor que su contraparte la rTMS, y se utilizan de forma equivalente, especialmente en TDR (Lefaucheur, 2020). Utilizando las mismas definiciones anteriormente expuestas en el apartado de rTMS, donde la iTBS constituye una opción terapéutica válida para los pacientes con TDM que no hayan tenido una respuesta satisfactoria con el tratamiento farmacológico, o que hayan presentado intolerancia al mismo (Perera, 2016). Para esta indicación está recomendada la aplicación de iTBS (terapia intermitente con ráfagas theta) en la CPFDL. Mientras que la otra variante que es la estimulación continua con ráfagas theta (cTBS) no cuenta con tanto poder estadístico en los estudios como para tener esta recomendación (Lefaucheur, 2020). De igual forma, en pacientes que cuenten con riesgo significativo de recaídas o recurrencias, se utiliza el mismo protocolo con el que se alcanzó la remisión, iniciando con 2 sesiones semanales y posteriormente disminuyendo la frecuencia en un lapso de tres semanas (Perera, 2016)

2.5.7 Ventajas de la aplicación de TBS con respecto a rTMS

La TBS presenta varias ventajas sobre la rTMS convencional. Una de ellas es la reducción del tiempo de aplicación, pues mientras que una sesión de rTMS para el tratamiento de la depresión tiene una duración promedio de 37.5 minutos, la TBS se puede administrar en tan solo 3 minutos,

obteniendo resultados similares o incluso superiores a los de la estimulación e estándar a 10Hz (Blumberger, 2018). Esto implica que se puede atender a una mayor cantidad de pacientes con la misma eficacia (Bulteau, 2022). Además, el costo de las sesiones es menor al requerir menos tiempo, mejorando el perfil de costo-efectividad del procedimiento (Bulteau, 2017).

Otra ventaja de la TBS es la inducción de los mecanismos de potenciación y depresión a largo plazo, que permite el mantenimiento de los efectos de la estimulación a largo plazo. Se ha demostrado que la TBS produce cambios clínicos sostenidos por un periodo de hasta 6 meses en aspectos como el puntaje clínico, calidad de vida, la salud mental, física, emocional y el funcionamiento social (Bulteau, 2022). Esto se debe a que la TBS imita los ritmos fisiológicos de la neocorteza humana, que están involucrados en los procesos de plasticidad sináptica (Bulteau, 2017).

Finalmente, la TBS también mejora el confort del paciente, al ser un procedimiento más breve y menos molesto (Bulteau, 2022). A nivel clínico, se ha observado que la TBS modula la función dopaminérgica y puede mejorar el retardo psicomotor en pacientes con depresión. Síntoma que es difícil de controlar con los protocolos usuales de rTMS (Bulteau, 2017).

CAPÍTULO 3.

DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1 Justificación

Las terapias de neuroestimulación han tomado fuerza en la última década, poco a poco se va diversificando y facilitando su uso, volviéndose cada vez más accesibles para los sistemas de salud y los usuarios de estos, dentro de las terapias de estimulación cerebral no invasiva, la TMS ha demostrado su utilidad, seguridad, tolerabilidad y eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento. Sin embargo, esta terapia también presenta algunas limitaciones y desafíos que deben ser considerados en el ámbito de la salud pública, como lo es la CCSS.

Uno de los desafíos es la limitación en el uso de la TMS en los pacientes graves, que presentan condiciones que ponen en riesgo su vida, como disminución significativa de la ingesta de alimentos, alteraciones electrolíticas y metabólicas, ideación suicida, entre otros. Estos pacientes requieren una intervención rápida y efectiva, que no siempre se logra con la TMS, ya que el tiempo medio de respuesta se encuentra entre las 10 y las 20 sesiones, que equivalen a 1 0 2 semanas (Lee, 2020). Para solventar esto, algunos estudios han explorado el uso de esquemas acelerados de rTMS, que consiste en aplicar más de dos sesiones por día, pero no se ha encontrado evidencia significativa que respalde su superioridad sobre el protocolo estándar. Además, estos protocolos acelerados de rTMS incrementan significativamente el costo por paciente, sin ofrecer una ventaja clara en términos de resultados (Chen, 2020).

Otro desafío es la duración de cada sesión de rTMS, que puede variar entre los 20 y los 40 minutos, dependiendo de la modalidad y los parámetros utilizados. Esto limita la cantidad de pacientes que se pueden atender por hora y por día, lo cual afecta la accesibilidad y la eficiencia del servicio. Por lo tanto, sería conveniente utilizar una terapia que pueda ofrecer los mismos resultados, pero con una menor duración de las sesiones (Bulteau, 2022). Una opción podría ser la iTBS que se ha mostrado tan eficaz como la rTMS de alta frecuencia, pero con una duración de solo 3 minutos por sesión (Blumberger, 2018). Esto no solo permitiría aumentar el número de pacientes tratados, sino también el tipo de pacientes que se pueden tratar con el procedimiento, ya que podría aplicar un mayor número de sesiones al día en pacientes más graves mediante protocolos más intensivos (Cole, 2020; Alp, 2023). Además, la iTBS podría tener un efecto beneficioso sobre los síntomas como el retraso psicomotor, al modular la función dopaminérgica en estos pacientes, permitiendo abarcar un mayor número de pacientes al tomar en cuenta pacientes con depresión melancólica (Bulteau, 2017).

Actualmente, el Hospital Nacional de Salud Mental cuenta con un dispositivo estimulador marca Neurosoft, el cual permite utilizar tanto la rTMS como la iTBS. Sin embargo, hasta el momento solo se utiliza la rTMS en ese centro, y no hay protocolo para la aplicación de TBS en el país, limitando la posibilidad de acceso a esta terapia para los costarricenses. Por esta razón, se propone el presente trabajo para la elaboración de un protocolo para iniciar con la aplicación de dicha terapia en Costa Rica, iniciando en el Hospital Nacional de Salud Mental.

3.2 Delimitación y Formulación del Problema de Investigación

¿Qué beneficios clínicos, económicos y operativos se obtendrían al implementar la estimulación intermitente con ráfagas theta (iTBS) como una alternativa a la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) para el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento (TDR) en los pacientes atendidos en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental de Costa Rica, según la evidencia bibliográfica disponible?

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo General

Desarrollar un protocolo para la implementación de la estimulación intermitente con ráfagas theta (iTBS) como una alternativa a la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) para el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento (TDR) en los pacientes atendidos en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental de Costa Rica, basado en un análisis bibliográfico que demuestre su factibilidad y que ampare su eficacia, costo-efectividad y perfil de seguridad.

3.3.2 Objetivos específicos

1. Demostrar la no inferioridad de la iTBS respecto a la rTMS en términos de eficacia y seguridad para el tratamiento del TDR, mediante una revisión de la literatura disponible en ambas modalidades de estimulación.
2. Explorar los usos alternativos de la iTBS para pacientes que necesitan una recuperación rápida, como los pacientes graves o con retraso psicomotor, mediante una revisión de los estudios que hayan empleado protocolos intensivos o acelerados de iTBS en estos casos.
3. Estimar mediante un análisis bibliográfico si el perfil de costo-efectividad de la rTMS puede ser mejorado al aplicar la iTBS en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud mental, para mejorar la accesibilidad del procedimiento al público.
4. Desarrollar un protocolo para la implementación de la iTBS en el Hospital Nacional de Salud Mental, que incluya los criterios de selección, indicación, contraindicación, consentimiento informado, parámetros de estimulación, seguimiento y evaluación de los pacientes tratados con esta modalidad, basado en las mejores prácticas y las recomendaciones de las guías internacionales.

CAPÍTULO 4.

DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Materiales y Métodos

Se realizará una revisión bibliográfica de estudios prospectivos o retrospectivos reportados en una publicación revisada por pares, que evalúen el uso de rTMS o TBS para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, en pacientes que cumplan con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo con un manual diagnóstico (DSM-V o DSM-IV) y que reporten la tasa de respuesta o la tasa de remisión con el tratamiento, definida con una escala de medición (HAMD o MADRS), así como estudios que realicen un análisis del perfil de costo efectividad de rTMS o TBS.

4.1.1 Tipo de participantes

Se incluirán adultos con diagnóstico de Trastorno Depresivo Resistente al tratamiento, utilizando ambas definiciones provistas en la literatura, representando una falla terapéutica con 1 o más antidepresivos con tiempo de prueba lo suficientemente largo y con dosis adecuadas. Independientemente del sexo, la edad, la duración o la gravedad de la depresión, siendo esta unipolar o bipolar.

4.1.2 Tipo de intervenciones evaluadas

Se incluirán intervenciones de rTMS o TBS aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, con una frecuencia de al menos 10Hz en el caso de la rTMS y 30Hz en el caso de TBS. Con una intensidad de al menos el 80% del umbral motor y una duración de al menos 10 sesiones en protocolo estándar. Sin embargo, en protocolos abreviados se pueden incluir menos sesiones de tratamiento.

4.1.3 Tipo de resultados evaluados

El resultado primario será el cambio en la puntuación de la escala de síntomas depresivos (HAMD o MADRS) desde el inicio hasta el final del tratamiento. Los resultados secundarios serán la proporción de pacientes que alcanzan la remisión (HAMD 7 o menos, MADRS 10 o menos) o la respuesta (Reducción de al menos 50% en el puntaje de HAMD o MADRS) al final del tratamiento. También se evaluará la tasa de recurrencia de los síntomas depresivos durante el seguimiento, la calidad de vida, el funcionamiento, los efectos adversos y el perfil de costo efectividad de rTMS o TBS interpretado mediante una comparativa de los QALYS.

4.1.4 Estrategia de búsqueda

Se realiza una búsqueda exhaustiva en la base de datos electrónica PubMed, en setiembre del año 2023, utilizando los siguientes términos: “transcranial” or “magnetic” or “stimulation” or “theta” or “burst” or “rTMS” or “TBS” and “Treatment” and “resistant” and “depression” or “depressive” or “disorder”. No se utilizaron inicialmente restricciones de periodo, lenguaje, entre otras restricciones. Se revisaron las listas de referencias de los estudios incluidos y de las revisiones sistemáticas que se encontraron en la lista inicial para encontrar estudios y revisiones que se pudieran incluir que no se encontraran en la base de datos. Además, para la valoración de la rTMS y TBS en Costa Rica, se utilizó la base de datos del BINASSS y UCR para encontrar algún artículo que cumpliera alguno de los criterios de elegibilidad, ya que no se encuentran disponibles en plataformas internacionales. Por otro lado, se utilizó el protocolo de rTMS existente en el Hospital Nacional de Salud Mental.

4.1.5 Criterios de inclusión

1. Estudios prospectivos o retrospectivos reportados en una publicación revisada por pares
2. Uso de rTMS o TBS para tratamiento de la depresiónr esistente al tratamiento de acuerdo con un manual diagnóstico (DSM-V o DSM-IV)
3. Respuesta o remisión con el tratamiento definida por una escala de medición de síntomas (HAMD o MADRS)
4. Análisis de costo-efectividad de rTMS o TBS

4.1.6 Criterios de exclusión

1. Estudios en animales
2. Uso de sustancias o condiciones médicas inestables en los participantes
3. Estudios que se encuentren en otro idioma que no sea español o inglés
4. Artículos publicados antes del 2005
5. Uso de rTMS profundo
6. Diagnósticos psiquiátricos combórbidos

4.1.7 Extracción de datos

Se realiza una extracción de datos de los estudios incluidos mediante la utilización de un formulario estandarizado, que contendrá los siguientes ítems: datos de identificación (autor, año, país, etc.), características de los participantes (número, edad, sexo, criterios diagnóstico, etc.), características de la intervención y del comparador (tipo, frecuencia, intensidad, duración, etc.), resultados (medias, desviaciones estándar, tamaños de la muestra, etc.) y calidad metodológica (diseño, validez interna, validez externa, entre otros). Se resolverán las discrepancias entre los artículos encontrados consultando al tutor de tesis.

CAPÍTULO 5.

ANÁLISIS Y RESULTADOS

5.1 Resultados de la búsqueda

De la búsqueda realizada de la base de datos de PubMed se obtuvieron 2454 artículos científicos. De estos se excluyeron 1854 artículos por no cumplir con los criterios de elegibilidad al revisar el título. Posteriormente, al realizar la revisión por resumen (abstract) quedaron para revisión 210, al aplicar los criterios de exclusión. Posteriormente se obtuvo el texto completo de los 210 artículos restantes. Una vez realizada la revisión de texto completo de los artículos mencionados quedaron 50 artículos que cumplían con los criterios de elegibilidad. Posteriormente al realizar una revisión del listado de referencias se obtuvo un adicional de 16 artículos para un total de 66 artículos que se incluyeron.

De los 66 artículos incluidos en la revisión, se utilizaron 7 guías de manejo (incluyendo las diferentes versiones de actualización), 14 estudios prospectivos, 3 estudios retrospectivo, 10 revisiones de tema, 11 revisiones sistemáticas, 14 ensayos aleatorizados y controlados, 5 metaanálisis, 1 reporte de caso y 1 serie de caso. Las características del proceso de selección se muestra en el diagrama de flujo PRISMA.

Para la valoración de rTMS en Costa Rica, se realizó una búsqueda en la base de datos del BINASSS, donde se encontró un artículo adicional. Además, se utilizó como base el protocolo de rTMS existente en el Hospital Nacional de Salud Mental.

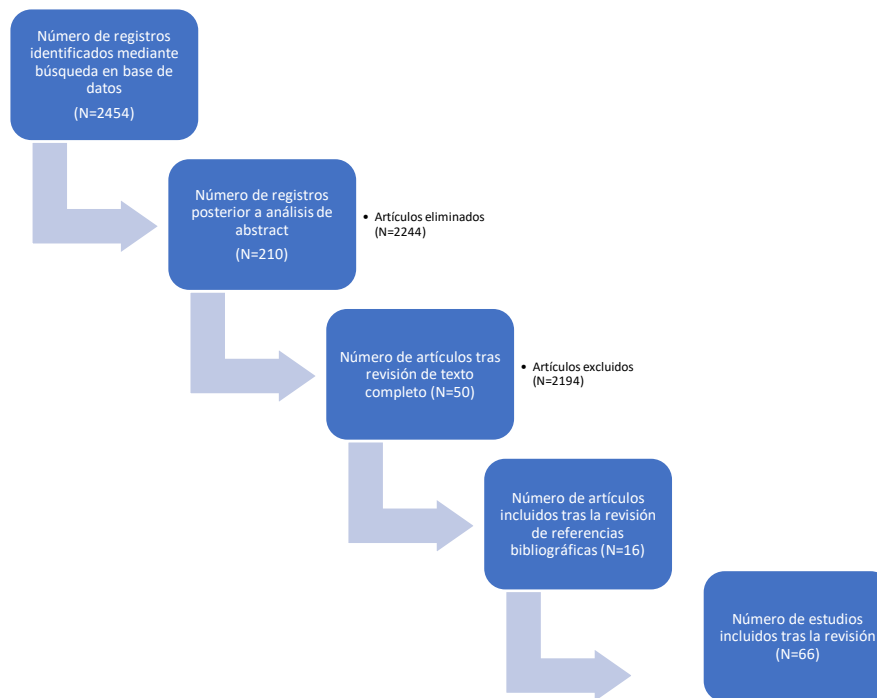


Ilustración 3. Diagrama de Flujo Prisma para la búsqueda de artículos

Parte 1. Eficacia, seguridad y costo efectividad de TBS en TDR.

5.2 Protocolos de manejo con iTBS en pacientes con TDR.

Existe una gran variedad de protocolos para el uso de iTBS en pacientes con depresión resistente al tratamiento, los cuales se han basado principalmente en los parámetros utilizados por parte de Huang et al en el año 2005 (Rossi, 2009). Sin embargo, estos protocolos han sufrido diversas modificaciones hasta llegar al más estandarizado propuesto por Blumberger et al en el año 2018. Este protocolo consiste en administrar 600 pulsos de estimulación en un tiempo total de 3 minutos con 9 segundos, utilizando ráfagas de 50Hz repetidas a 5Hz en trenes que contienen 10 ráfagas theta de 5Hz, con un total de 20 trenes de estimulación (con un patrón de trenes de 2 segundos, con IIT de 8 segundos), y una intensidad de 120%. El protocolo contempla un total de 20 sesiones (1 sesión al día, 5 sesiones por semana por 4 semanas) (Blumberger, 2018).

Algunos autores han sugerido ajustes al protocolo de Blumberger, considerando que la cantidad de pulsos es una variable crucial para la efectividad de la iTBS. Por ejemplo, se ha recomendado la aplicación de 1200 pulsos por sesión, lo que implica duplicar la cantidad sugerida por Blumberger. Asimismo, se ha planteado la posibilidad de variar la intensidad de la estimulación, que suele oscilar entre 80 y 120%, dependiendo del perfil de seguridad de los pacientes, o bien, modificar la duración de los trenes o del IIT. De las cuales la única variable que ha demostrado tener algún impacto en la efectividad es la cantidad total de pulsos por sesión, donde se ha mostrado que 1200 pulsos por sesión traducen en un mejor perfil de efectividad comparado con los otros protocolos, mientras que los demás han fallado en mejorar el perfil de efectividad o seguridad del proceso (Bulbeau, 2022).

A pesar de las diferentes modificaciones al protocolo establecido por Blumberger en el 2018, este sigue siendo el más empleado en la mayoría de los estudios sobre iTBS en pacientes con depresión resistente al tratamiento (Bulbeau, 2022).

5.3 Otros protocolos de manejo con TBS en pacientes con TDR.

El protocolo de cTBS es el más investigado después de iTBS para el tratamiento de depresión resistente al tratamiento. A diferencia de iTBS, la cTBS no necesita un IIT, pues su mecanismo de acción se basa en la inducción de LTD, lo que reduce el riesgo de presentar convulsiones como EA durante el procedimiento. El protocolo de cTBS consiste en la aplicación de 600-900 pulsos en aproximadamente 3 minutos. Los pulsos son administrados en forma de ráfagas de 50Hz, con una frecuencia Inter-ráfaga de 5Hz, igual que la iTBS. No obstante, la cTBS no tiene trenes de estimulación, sino que las ráfagas se entregan de forma continua a 5Hz. Por lo tanto, el protocolo de cTBS mantiene la misma duración, frecuencia de ráfaga y frecuencia de pulso que el iTBS, pero varía la distribución temporal de los pulsos para generar efectos distintos (Brunoni, 2019).

Una alternativa de aplicación de TBS, consiste en emplear una estimulación combinada, tal como se había indicado anteriormente. Esta implica la aplicación simultánea de iTBS izquierda, con cTBS derecha en una misma sesión. Con un total de 600 pulsos uno de los tipos de estimulación mencionados, seguidos por la aplicación del otro. Sin embargo, esta no mostró resultados favorables, ya que necesitaba una duración superior a las 6 semanas de estimulación para conseguir la remisión, mientras que la iTBS unilateral la remisión se lograba en un promedio de 3 semanas. Por esta razón, no se llegó a establecer una mayor estandarización del protocolo (Plewnia, 2014)

5.4 Perfil de eficacia TBS

La TBS al haberse desarrollado más recientemente que la rTMS, presenta una cantidad de evidencia científica más limitada. De los dos tipos de estimulación que se puede brindar con esta técnica, la estimulación mediante iTBS en CPFDL izquierda es la que más se ha estudiado a profundidad, ya que es la técnica que ha demostrado superioridad a placebo y ha presentado una eficacia comparable con la rTMS de 10Hz en el tratamiento de TDR. Los otros protocolos de TBS no cuentan con una cantidad de evidencia tan robusta como esta variante en particular y su eficacia clínica no ha sido tan demostrada como esta (Ekman, 2023).

La evidencia a favor de la iTBS proviene de diferentes fuentes. Por un lado, los estudios independientes de la industria, como el realizado por NICE, no encontraron diferencias significativas entre la iTBS y la rTMS en los puntajes clínicos de depresión tanto en remisión como en respuesta (NICE, 2015). Por otro lado, el estudio pionero de Blumberger et al. fue el determinante en corroborar la no inferioridad de la iTBS frente a la rTMS en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y controlado, que condujo a la aprobación de la iTBS por parte de la FDA para el uso en TDR. Este estudio reportó tasas similares de respuesta y remisión, así como puntajes similares de tolerabilidad, bajas y efectos adversos, demostrando así un perfil comparable de seguridad entre ambas técnicas (Blumberger, 2018). Estos hallazgos han sido replicados también en estudios naturalísticos, que no han observado diferencias significativas entre la iTBS y la rTMS en términos de tasas de remisión y respuesta (Ekman, 2023; Spitz, 2022). Según los estudios realizados hasta la fecha, la tasa de respuesta al tratamiento con iTBS se sitúa en un rango de 35 a 45% por parte de iTBS, comparado con un rango de 33 a 48% de rTMS, mientras que la tasa de remisión oscila entre el 18 y el 22% comparado con 14-22% de rTMS, diferencias que no han demostrado ser significativas estadísticamente (NICE, 2015; Lee, 2020; Ekman, 2023; Bulteau, 2022; Spitz, 2022; Blumberger, 2018).

En relación con estrategias de aumentación para pacientes que no habían obtenido una respuesta satisfactoria con un protocolo estándar de alta frecuencia de rTMS, se realizó una revisión de la literatura que comparaba la efectividad de iTBS frente a un protocolo de estimulación bilateral con rTMS. Los resultados de esta revisión indicaron que iTBS era una opción más favorable en términos de respuesta y costo-efectividad que la utilización del protocolo bilateral (Lee, 2020).

Además del grado de respuesta al tratamiento, la calidad de vida es un aspecto de gran relevancia en el ámbito clínico. Bulteau realizó un estudio controlado y aleatorizado, con doble ciego, en el que evaluó la respuesta y la calidad de vida de los pacientes con depresión mediante el cuestionario de calidad de vida, disfrute y satisfacción (Q-LES-Q) y la escala de discapacidad de Sheehan (SDS). Los pacientes recibieron rTMS o iTBS. Los resultados mostraron que no había diferencias significativas entre ambas técnicas y que ambas mantenían la respuesta y la mejoría en calidad de vida a los 6 meses de la evaluación (Bulteau, 2022).

En cuanto a la suicidabilidad, se propuso un estudio controlado y aleatorizado, en el que se comparó la eficacia de iTBS con la rTMS en pacientes con ideación suicida. La suicidabilidad se midió mediante el ítem de suicidio de la escala de Hamilton para depresión (HAMD-17). Los resultados demostraron que la iTBS no era inferior a la rTMS, y que había una correlación positiva entre la mejoría de los síntomas depresivos y la reducción de la suicidabilidad. Por lo tanto, se recomendó el uso de iTBS en casos de suicidabilidad leve a moderada (Mehta, 2022).

5.5 Predictores de respuesta para iTBS

La efectividad de la iTBS depende de varios factores, entre los cuales destaca principalmente el número de pulsos administrados. Se ha demostrado que una mayor cantidad de pulsos por sesión se asocia con una mayor probabilidad de obtención de respuesta y remisión en los pacientes. Sin embargo, existe controversia sobre si el número de pulsos por día o por sesión es el factor determinante, ya que algunos estudios han comparado la aplicación de 600 pulsos dos veces al día con la de 1200 pulsos una vez al día, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (Blumberger, 2021). Otros estudios han sugerido que el intervalo entre sesiones también influye en la respuesta, y que un espaciado mayor de 90 minutos o menor de 15 minutos reduce la probabilidad de inducir el mecanismo de potenciación a largo plazo (Spitz, 2022). Se ha propuesto que 1800 pulsos administrados en total es el número óptimo para la inducción de cambios celulares y el favorecimiento del mecanismo de potenciación a largo plazo (Cole, 2020).

La edad avanzada se ha asociado con una mayor tasa de respuesta a la TBS, lo que contrasta con los hallazgos habituales observados en la rTMS (Ekman, 2023). Sin embargo, este resultado es controvertido, ya que otras investigaciones no han encontrado una relación significativa entre la edad y la eficacia del procedimiento (Bulteau, 2022). Por otra parte, se ha observado una correlación positiva entre los niveles más bajos de depresión basal y buena respuesta de la TBS (Ekman, 2023). Asimismo, la mejoría temprana de los síntomas depresivos predice una buena respuesta al tratamiento, mientras que si los pacientes no logran alcanzar más del 20% de mejoría al inicio del tratamiento en la terapia, cuentan con un 70% de probabilidad de no responder al tratamiento (Spitz, 2022). La mejoría en las funciones cognitivas, especialmente en las funciones ejecutivas, también se ha relacionado con una mayor tasa de respuesta a la TBS (Bulteau, 2017). Por último, los especificadores de los síntomas depresivos son un factor clave para determinar la probabilidad de respuesta al procedimiento, ya que se ha demostrado que los síntomas del humor

y los síntomas disfóricos responden mejor a la TBS, los síntomas de insomnio y síntomas somáticos presentan una respuesta moderada al procedimiento y los síntomas ansiosos son los que responden peor a la terapia con TBS (Kaster, 2023).

Entre los factores que influyen en la mala respuesta al tratamiento se destaca la falta de mejoría en las primeras semanas de la intervención (Spitz, 2022). Asimismo, los pacientes con depresión bipolar muestran una menor probabilidad de responder y remitir que los pacientes con depresión unipolar. De hecho, en 2021 se suspendió un estudio debido a la tendencia al viraje observada en pacientes que recibían TBS, incluso en los pacientes que presentaban tratamiento concomitante con moduladores del estado de ánimo y antipsicóticos (McGirr, 2021).

Por otro lado, también se han identificado factores que al contrario de otro tipo de terapias, no se asocian con buena o mala respuesta al tratamiento con TBS, estos son: la duración de la enfermedad, los antecedentes de enfermedad psiquiátrica, los intentos previos de suicidio, el grado de resistencia terapéutica, las dimensiones de la personalidad, calidad de vida, los tratamientos previos y la presencia de retardo psicomotor (Bulteau, 2017; Bulteau, 2022).

5.6 Evidencia acerca de otros protocolos de TBS en el contexto clínico.

La evidencia sobre la eficacia clínica de los protocolos de estimulación con ráfagas theta distintos a la iTBS es escasa, debido a que la mayoría de los estudios se han centrado en esta última variante (Lefaucheur, 2020). Entre los protocolos alternativos, el cTBS ha mostrado cierta efectividad para el tratamiento de la depresión, pero los ensayos clínicos han sido limitados en tamaño y poder estadístico, y no han podido demostrar una ventaja sobre la iTBS (Lefaucheur, 2020). De hecho, algunos estudios comparativos han evidenciado la superioridad de la iTBS sobre la cTBS para el trastorno depresivo (Bulteau, 2017)

Los protocolos combinados, como el que consiste en aplicar la iTBS en la CPFDL izquierda y la cTBS en CPFDL derecha de forma simultánea, han superado al placebo, pero no han mostrado una diferencia significativa con respecto a la iTBS por sí sola (Lefaucheur, 2020).

También se ha investigado la opción de estimular bilateralmente con iTBS, obteniendo una mejoría notable de los síntomas depresivos y cognitivos, con una tasa de remisión de 33%, superior a los porcentajes que anteriormente se habían mencionado de iTBS. Sin embargo, este

protocolo no se ha comparado directamente con el otro para confirmar su superioridad (Cristancho, 2020).

5.7 Protocolo intensivo de TBS

El procedimiento de TBS tiene la ventaja de ser breve sin sacrificar eficacia, lo que permite realizar un mayor número de sesiones en un día y así poder acelerar los efectos terapéuticos, especialmente en pacientes con síntomas severos que necesitan una mejoría más rápida. El proceso ha demostrado que con pocos días de estimulación en pacientes con TDR se logra una mejoría en la perfusión del ACC Subgenual, estructura involucrada directamente en la respuesta antidepressiva, así como la CPF ventromedial, el lóbulo cerebeloso posterior derecho y CPFDL izquierda, el sitio objetivo primario de la estimulación (Wu, 2022)

Un ejemplo de esta estrategia es el protocolo SAINT, desarrollado por Cole et al. Que consiste en la estimulación con TBS acelerada y guiada a altas dosis. Este protocolo implica la aplicación de 1800 pulsos por sesión de TBS, con 10 sesiones al día, separadas por 50 minutos, a una intensidad del 90% del umbral motor. Cada tren de estímulos con una duración de 2 segundos, con un IIT de 8 segundos. En total representa una estimulación de 18000 sesiones por día durante 5 días consecutivos. Los resultados mostraron que el 90% de los sujetos alcanzaron la remisión, con un tiempo medio de 2.3 días para obtener la respuesta y 2.6 días para obtener la remisión. Además, se observó una mejoría en el perfil neuropsicológico, con un aumento de las medidas de inhibición cognitiva y una disminución significativa de la ideación suicida. Cabe destacar que el 30% de los pacientes lograron criterios de respuesta en el primer día de estimulación (Cole, 2020)

En la literatura se han explorado distintas formas de variar el protocolo de iTBS acelerado, modificando el número de pulsos por día, la duración entre sesiones y el número total de sesiones. Un ejemplo reciente es el estudio de Alp et al. Que aplicó cinco sesiones diarias de 1800 pulsos cada una, con intervalos de 40 minutos entre ellas, usando los mismos parámetros que Cole et al. Los resultados mostraron una mejoría en todos los niveles, incluyendo la resolución de la ideación suicida de una forma independiente a la de los demás síntomas depresivos, con un buen perfil de tolerabilidad a pesar de la multiplicidad de sesiones (Alp, 2023).

Sin embargo, no todos los estudios han reportado hallazgos positivos. Cantú et al. realizaron una serie de casos con un protocolo de tres semanas, que consistió en tres días de estimulación en la primera semana, dos días en la segunda y uno en la tercera, sumando un total de seis días y dieciocho sesiones. Cada día se aplicaron tres sesiones con 15 minutos de separación entre cada una. El estudio no encontró diferencias significativas en los diferentes momentos de medición, tanto en la respuesta como en la remisión, en comparación con la estimulación estándar. No obstante, este estudio utilizó ráfagas de 30 Hz, lo que lo diferencia de los otros estudios, además de haberse utilizado una separación entre sesiones de apenas 15 minutos; intervalo que como se había comentado previamente no es el óptimo para inducir el mecanismo de potenciación a largo plazo y son factores que pueden pesar en el resultado para compararlo con los resultados de los demás estudios (Cantú, 2022).

5.8 Efectos adversos TBS

El perfil de seguridad de la TBS se ha evaluado en diversos estudios, encontrando que es un procedimiento generalmente bien tolerado y con pocos efectos adversos, presentando un perfil similar al de rTMS (Blumberger, 2018; Rossi, 2021). Cuenta con una baja tasa de abandono, menor al 10% y no se han reportado efectos adversos serios (Ekman, 2023). El efecto adverso más común es el dolor en el cuero cabelludo, que se relaciona con la intensidad y duración de las sesiones y suele disminuir en el tiempo, al igual que con los protocolos usuales de rTMS (Gio, 2017). Además, no se han observado alteraciones cognitivas asociadas con la administración de TBS (Cole, 2020).

Sin embargo, la TBS también implica algunos riesgos potenciales que deben ser considerados. Uno de ellos es el riesgo de convulsiones, que se incrementa con las ráfagas de alta frecuencia de la TBS, en especial la iTBS, ya que la cTBS tiene un riesgo mucho menor. Por esta razón, algunos autores recomiendan aplicar la TBS con una intensidad del 80% del umbral motor de reposo en lugar del 100% o más (Gio, 2021). A pesar de esta precaución, no se han registrado casos de convulsiones durante o después de la TBS en estudios realizados hasta la fecha (Alp, 2023).

Finalmente, se han reportado algunos efectos adversos raros, como un infarto agudo de miocardio, un caso de aumento de la ideación suicida y una rehospitalización en pacientes que habían sido

tratados con TBS (Blumberger, 2018). Estos efectos no se pueden atribuir directamente a la TBS, pero se deben monitorizar cuidadosamente.

En la tabla adjunta, se resumen los principales efectos adversos reportados en los estudios sobre TBS

Cefalea	65%
Problemas médicos no relacionados	22%
Mareos	9%
Fatiga	8%
Náuseas	7%
Insomnio	5%
Ansiedad o agitación	4%
Dolor de espalda o de cuello	3%
Migraña con aura	2%
Vómitos	1%
Tinnitus	1%

Tabla 1. Efectos adversos asociados con la administración de TBS en orden de frecuencia (Blumberger, et al. 2018)

5.9 Perfil de costo efectividad iTBS

Como se ha mencionado anteriormene, la evidencia sobre la aplicación clínica y la evaluación del perfil de costo-efectividad de la iTBS es muy escasa, en comparación con la rTMS, debido a varios factores. En primer lugar, la rTMS se introdujo mucho antes que la iTBS; lo que ha permitido acumular más estudios y experiencias sobre su uso. En segundo lugar, en muchos de los lugares donde se realizan los ensayos multicéntricos, las terapias de estimulación magnética no están disponibles a nivel público, lo que limita su análisis desde un punto de vista naturalístico de un sistema nacional de salud pública. En tercer lugar, la iTBS fue aprobada recientemente, en el año 2018, y poco después se produjo la pandemia de COVID-19 (Ontario, 2021).

Uno de los pocos estudios que ha evaluado el perfil de costo-efectividad de la iTBS, desde una perspectiva de salud pública, es el realizado por el Sistema de Salud de Ontario en el año 2021. En este estudio, se comparó la rTMS, la iTBS, la TEC y la farmacoterapia para el tratamiento de TDR. Para ello, se utilizó un modelo de Markov que simuló una cohorte de 10-000 pacientes con TDR, asumiendo que el 35% de los pacientes requerirían TEC después de recibir rTMS o iTBS. Se estimó un costo por sesión de 109,52 CAD para la rTMS y de 101,62 CAD para la iTBS. Posteriormente, se estableció un límite máximo de tres cursos que consta de 42 por curso de la rTMS e iTBS y de un curso de 15 sesiones para TEC: se definió un umbral de WTP de 50-000 CAD por QALY. Los resultados mostraron que tanto la rTMS como la iTBS tuvieron un mejor perfil de costo-efectividad, siendo ambas dominantes (menos costosas y más efectivas) sobre la TEC; según el análisis de sensibilidad probabilístico. Asimismo, ambas modalidades fueron costo-efectivas en comparación con la farmacoterapia, siempre que el WTP fuera superior a los 50.000 CAD: Sin embargo, al no haber una comparación directa entre la rTMS y la iTBS, no se pudo establecer una relación entre ambas terapias, aunque se observó una tendencia a favor de la iTBS desde el punto de vista económico (Ontario, 2021).

Parte 2. Propuesta para Protocolo de Terapia de estimulación intermitente con ráfaga theta del Hospital Nacional de Salud Mental.

5.10 Introducción

El desarrollo de las terapias de nueoestimulación ha supuesto un gran avance en el campo de la psiquiatría en las últimas décadas. Entre estas terapia, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) se ha consolidado como una modalidad de neuroestimulación no invasiva con evidencia científica de su eficacia y seguridad en el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento, consolidándose también en el país y recientemente en el Hospital Nacional de Salud Mental de Costa Rica (HNSM). Sin embargo, en el contexto de la salud pública, es necesario optimizar el acceso y la disponibilidad de este procedimiento para la población que lo requiere. Debido a esto, se plantea la necesidad de explorar alternativas para el uso de la terapia de neuroestimulación no invasiva, aprovechando los recursos existentes para incrementar la accesibilidad de los pacientes a esta terapia innovadora, manteniendo al HNSM en la vanguardia del manejo de los trastornos psiquiátricos.

5.11 Justificación

Con base en la evidencia científica disponible sobre el perfil de costo-efectividad y seguridad, se plantea proponer una propuesta de implementación de la terapia con ráfagas theta en el Hospital Nacional de Salud Mental. Ya que esta modalidad de tratamiento ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de TDR, con un menor tiempo de aplicación, permitiendo multiplicar la cantidad de pacientes que se beneficiarían de este procedimiento. Es importante tener en cuenta que la TBS requiere de un cuidadoso seguimiento de los protocolos y parámetros internacionales, así como de una adecuada selección y evaluación de los pacientes candidatos a recibir esta intervención. En ese sentido, se presenta una revisión de los aspectos más relevantes para la aplicación de la TBS en el contexto del HNSM, incluyendo los criterios para la selección de los pacientes, el manejo del equipo de estimulación, medidas de seguridad y precaución durante el procedimiento y el monitoreo de los resultados.

Se espera que esta propuesta contribuya a optimizar el uso de los recursos disponibles y a mejorar la calidad de vida de los pacientes con TDR al tener una nueva alternativa para su disposición.

5.12 Responsabilidades del fabricante de estimuladores rTMS y TBS

Los estimuladores que se utilizan tanto para rTMS como para iTBS deben cumplir con estándares de calidad y seguridad. Ámbitos que son responsabilidad del fabricante. El fabricante debe proveer un manejo de riesgo y brindar una asesoría de calidad al usuario, que incluya los siguientes aspectos:

- Identificar y manejar los aspectos de la operación del dispositivo que puedan presentar riesgo técnico o relacionados con perfil de estimulación-dosis. Estos aspectos incluyen la potencia, frecuencia, duración, forma de onsa, tipo de bobina, entre otros.
- Brindar las recomendaciones y asesoría de exposición ambiental de acuerdo con el estándar sanitario, que incluyan aspectos como temperatura, humedad, ruido, iluminación, disposición de la corriente eléctrica, y posibles interacciones.
- Proveer protección para que el aparato no sea utilizado de forma incorrecta mediante asesoría de uso.
- Poner a disponibilidad mantenimiento periódico del dispositivo.
- Contar con componentes que hayan sido previamente probados por una autoridad competente como la FDA o alguna oficina de administración local.

Previamente, el fabricante debe someter el sistema a un proceso de valoración de calidad, donde se asegure que el sistema se desempeñe de forma segura y confiable, brindando un campo magnético que corresponda con la dosis deseada (Rossi, 2021)

5.13 Responsabilidades del usuario de TBS

El usuario, es decir, la institución que aplica la terapia con iTBS, en este caso la CCSS; tiene la responsabilidad de asegurarse que el fabricante haya implementado la valoración de calidad y riesgo del dispositivo mencionado en el apartado anterior. Asimismo, el usuario debe utilizar el estimulador de acuerdo con las instrucciones provistas por el fabricante, sin modificar ni alterar sus componentes o parámetros. No se deben utilizar bobinas que no sean del fabricante, ni conectar elementos que no vengán especificados o que no tengan el visto bueno por parte del fabricante (Rossi, 2021)

El usuario debe ser consciente del tiempo de vida del dispositivo, el cual es definido por el fabricante mediante el máximo de pulsos seguros para una bobina o para otros componentes del

sistema. El usuario debe llevar un registro del número de pulsos aplicados y reemplazar los componentes cuando sea necesario. Además, debe utilizar siempre protección auditiva y revisar constantemente la máquina para ver que no haya ningún problema (Rossi, 2021).

El usuario debe utilizar siempre los protocolos establecidos por parte de la evidencia científica, que se basan en los estudios clínicos que han evaluado la eficacia y la seguridad de la iTBS. Si se determinara que va a utilizar un protocolo nuevo, se debe realizar un análisis de riesgo y beneficio para ver que sea seguro, y se debe incluir en el consentimiento informado del paciente (Rossi, 2021).

5.14 Indicaciones para la aplicación de TBS

Tanto la rTMS como la TBS han demostrado ser efectivas y seguras para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, razón por la cual se utilizan de forma equivalente en el contexto clínico. En este sentido, la Sociedad Clínica de TMS ha establecido una serie de recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de rTMS para el tratamiento de TDM, las cuales aplican de igual forma para la utilización de TBS, las cuales se resaltan a continuación (Perera, 2016):

1. La TBS se puede aplicar por primera vez en pacientes con TDM que cumplan con los siguientes criterios:
 - a. Cumplir con los criterios diagnósticos de TDM de acuerdo con el DSM-5
 - b. No haber obtenido una respuesta satisfactoria con la farmacoterapia
 - c. Presentar intolerancia a la farmacoterapia
2. La TBS se puede considerar como una opción subsecuente en pacientes con TDM que hayan respondido previamente a un curso de TBS o rTMS y que haya experimentado recurrencia de los síntomas, siempre que se verifique que:
 - a. Se mantenga cumpliendo los criterios diagnósticos de TDM según el DSM-5
 - b. Ha mostrado una mejoría clínica objetiva mediante escalas de medición de los síntomas
3. La TBS se puede emplear como terapia de mantenimiento en pacientes con TDM que hayan respondido a la terapia inicial y que presenten un historia de recaídas frecuentes (2 o más episodios depresivos en un año).

5.15 Tipo de estimulación para el uso de TBS

La elección del tipo de estimulación que se utilizará en la terapia con el paciente dependerá de varios factores, de los cuales el más importante es el perfil de efectividad que cuente el procedimiento, ya que debe demostrar que no sea inferior a la aplicación que se utiliza actualmente con rTMS. En este sentido, se opta por utilizar la estimulación con iTBS, ya que esta modalidad ha demostrado ser tan efectiva como la rTMS convencional, pero con la ventaja de ser más breve, más tolerable y más económica (Blumberger, 2018).

5.16 Donde es preferible que tome lugar la TBS

A pesar de contar un perfil de seguridad adecuado, la iTBS puede conllevar riesgos y complicaciones, como dolor de cabeza, mareos, convulsiones y síncope. Por esta razón, la iTBS debe realizarse en un entorno adecuado, que garantice la seguridad y el bienestar del paciente. El entorno ideal para realizar un curso de iTBS es en un ambiente hospitalario, donde se cuenta con los recursos necesarios para monitorizar al paciente, atender cualquier eventualidad y brindar una atención integral. Sin embargo, existen casos en los que la iTBS puede realizarse en contextos no hospitalarios, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones.

- El paciente debe ser ambulatorio, es decir, que no requiera hospitalización por su condición clínica o por la gravedad de sus síntomas.
- El lugar donde se realice la iTBS debe contar con un equipo de reanimación, suficiente espacio para el manejo de emergencias y personal entrenado para poder monitorizar y atender situaciones que se salgan de control.
- EL procedimiento debe estar supervisado por un médico entrenado y responsable, que sea capaz de manejar los eventos adversos y las complicaciones que puedan surgir durante o después de la iTBS.
- La presencia o no del médico al momento de la estimulación depende de las circunstancias particulares de cada caso y es una decisión que se debe tomar previamente a la aplicación.

5.17 Aspectos de seguridad durante la aplicación de iTBS

Cada laboratorio donde se aplique la iTBS debe contar con un plan para tratar las posibles complicaciones que se puedan presentar durante la terapia. Este plan debe estar protocolizado y ser conocido por cada miembro del equipo de trabajo.

Entre las complicaciones más serias que pueden ocurrir durante la aplicación de iTBS se encuentra el síncope y las convulsiones. Ambas son generalmente muy cortas en duración y se resuelven espontáneamente. Sin embargo, requieren una intervención inmediata para evitar daños mayores.

El manejo del síncope consiste en interrumpir la estimulación, colocar al paciente en posición supina con las piernas elevadas y monitorizar constantemente sus signos vitales. Mientras que el manejo de las convulsiones consiste en la interrupción de la estimulación, colocar al paciente en posición decúbito lateral izquierdo y proteger la cabeza y vías respiratorias para evitar la aspiración. Generalmente en el caso de las convulsiones es raro el uso de medicamentos, ya que no se han reportado episodios de status convulsivo en relación con la terapia.

En ambos casos, al controlar la situación, se debe tranquilizar al paciente y explicarle lo ocurrido, además de tener en cuenta que esto no representa un riesgo acumulativo para su salud. Se debe documentar el evento y evaluar la conveniencia de continuar o suspender la terapia (Rossi, 2021).

5.18 Selección de la bobina para la iTBS

Para realizar la iTBS, se utiliza una bobina estimuladora de tipo “figura 8”, ya que esta bobina es la que se ha utilizado en los diferentes ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de la iTBS y es la más utilizada en la práctica clínica. La ventaja de esta bobina, es que provee un estímulo más focalizado, lo que permite aplicar la estimulación directa y localizada en la CPFDL izquierda, sin afectar otras regiones cerebrales (Blumberger, 2018)

5.19 Capacidad de implementación de la iTBS en el Hospital Nacional de Salud Mental

El Hospital Nacional de Salud Mental dispone de un equipo de TMS de la marca Neurosoft, de origen ruso, que permite realizar diferentes tipos de intervenciones terapéuticas. Este equipo cuenta con varias modalidades de acción, que se adaptan a las necesidades y características de cada paciente, esto implica que se puede utilizar tanto protocolos de rTMS como de iTBS dependiendo de la situación. Por lo tanto, el HNSM cuenta con los recursos necesarios para implementar estas intervenciones sin requerir ningún tipo de inversión adicional en equipo. Además, cuenta con la Unidad de Procedimientos Especiales (UPE), la cual cuenta con los requerimientos necesarios para la aplicación de iTBS, así como la capacidad para abordar condiciones de emergencia.

5.20 Prescripción de la iTBS

Al igual que la rTMS, el curso de iTBS será prescrito por el psiquiatra tratante, que deberá realizar una evaluación individualizada del paciente, considerando los riesgos y beneficios que supone esta intervención, los cuales son los mismos utilizados en la rTMS. Esta evaluación deberá incluir los siguientes aspectos:

- Una historia clínica completa, que contemple la evolución previa y el estado mental actual del paciente, así como sus antecedentes médicos, quirúrgicos y alérgicos. Se debe indicar si el paciente ha recibido previamente rTMS, TBS, o si se ha realizado estudios de resonancia magnética nuclear (RMN).
- UN examen físico completo, que abarque una exploración neurológica detallada.
- Análisis de laboratorios considerados de rutina, electroencefalograma, electrocardiograma y otros dependiendo de la pertinencia del caso (Con vigencia no mayor a un mes).
- Valoración por parte de medicina interna, siempre y cuando sea necesaria, o existan contraindicaciones potenciales al procedimiento
- Una valoración del funcionamiento y las limitaciones del paciente en los siguientes niveles, de acuerdo con la clasificación internaional de deficiencias, discapacidades y minusvalías de la OMS. Una forma sencilla de determinar la presencia de disfunción es aplicar la escala de evaluación del funcionamiento (GAF) de la APA.

5.21 Autorización de la iTBS

La iTBS es un procedimiento que requiere el consentimiento informado por parte del paciente, siempre y cuando este tenga la capacidad para comprender la naturaleza y los alcances del tratamiento, pudiendo retirar el consentimiento en cualquier parte del procedimiento que considere necesario. Sin embargo, existen situaciones en las que el paciente no puede otorgar su consentimiento, ya sea por condición clínica, por ser menor de edad, o por otras circunstancias. En estos casos, la autorización para la iTBS se puede obtener de las siguientes fuentes:

1. Un familiar o encargado responsable del paciente, que actúe en su nombre y en su beneficio.
2. Un curador nombrado por la autoridad competente, en caso de que el paciente sea declarado en enajenación mental o incapacidad jurídica.
3. Una junta médica conformada por al menos tres profesionales de la salud, en los casos en los que no se cuente con las fuentes anteriores o que exista un riesgo inminente para la salud o la vida del paciente.

En todos los casos, la autorización debe quedar debidamente documentada en el expediente clínico del paciente, indicando los motivos y las condiciones por las que se realizará la iTBS, donde se hace constar que el paciente dispone de información clara y sencilla brindada por el equipo tratante acerca de la iTBS, con la descripción del procedimiento, sus beneficios, los riesgos conocidos y los tratamientos alternativos que se disponen.

5.22 Contraindicaciones absolutas

La iTBS comparte las mismas contraindicaciones para su aplicación que la rTMS. La única contraindicación absoluta es la presencia de dispositivos metálicos en contacto cercano con la bobina estimuladora, especialmente si se trata de implantes cocleares o generadores de pulso interno, como marcapasos o estimuladores cerebrales profundos. Estos dispositivos pueden verse afectados por las fuerzas magnéticas que se generan alrededor de la bobina, ya que pueden ser atraídos o repelidos por el campo magnético, o sufrir un aumento de la corriente por inducción. Esto puede provocar daño o desplazamiento del dispositivo, lo que puede tener consecuencias graves para la salud del paciente. Por esta razón, se recomienda evitar la iTBS en pacientes que cuentan con estos dispositivos, especialmente si se encuentran a una distancia mayor de 10cm del centro de la bobina (Rossi, 2021).

5.23 Contraindicaciones relativas

Dentro de las contraindicaciones relativas que hay que tener en cuenta a la hora de la aplicación de iTBS se encuentran:

- La presencia de dispositivos metálicos que no estén en contacto cercano con la bobina, estimuladora, pero que pueden verse afectados por el campo magnético. Estos dispositivos incluyen placas o varillas de titanio, clips de aneurisma, estimuladores vagales o marcapasos. Estos dispositivos deben ser valorados de forma individual antes de la aplicación de iTBS, para determinar los materiales de los que se encuentran fabricados, así como las recomendaciones del fabricante y la posible susceptibilidad a la fuerza magnética.
- Presencia de placas en el cráneo: la presencia de las placas en el cráneo depende del material del cual se encuentren fabricadas, ya que por ejemplo placas de titanio no suponen una contraindicación para la aplicación de iTBS. Sin embargo, en caso de otros materiales puede sufrir calentamiento que puede generar daño a los tejidos circundantes.
- Condiciones relacionadas con aumento de riesgo de convulsiones: estas incluyen la historia personal de epilepsia, lesiones cerebrales de diversa etiología (vascular, traumática, tumoral, infecciosa, metabólica), la privación del sueño, consumo de alcohol, embarazo y enfermedad cardíaca severa.
- Presencia de patología médica o quirúrgica que amerite tratamiento (Rossi, 2021)

Estas contraindicaciones relativas buscan evitar las posibles complicaciones y efectos adversos que puedan surgir durante o después de la iTBS. Razón por la cual se requiere una valoración por parte del servicio de medicina interna o especialidad pertinente que autorice el procedimiento.

5.24 Valoración de Tamizaje para selección de los pacientes.

Para facilitar la detección de condiciones de riesgo en los pacientes candidatos a iTBS, un paso esencial es la realización de un cuestionario rápido que tiene como objetivo detectar a los pacientes que tengan alguna de las condiciones mencionadas, y en caso de contar con algún elemento positivo, realizar una valoración más detallada y valorar el riesgo-beneficio de la aplicación del procedimiento. Este cuestionario se basa en el consenso de expertos para la aplicación de rTMS y se debe aplicar siempre antes de la aplicación tanto de rTMS como de iTBS. El cuestionario se debe documentar en el expediente clínico del paciente y debe aplicarse de nuevo en caso de un nuevo

curso de terapia de neuroestimulación en el futuro. Dicho cuestionario puede ser encontrado con detalle en el Anexo 1 (Ver anexo).

5.25 Neuroimágenes para la aplicación de iTBS

Tanto la iTBS como la rTMS no requieren el uso de neuroimágenes para la mayoría de los pacientes, a menos que se utilice algún sistema de neuronavegación para la colocación de la bobina. Sin embargo, existen casos en los que sí se debería hacer un estudio de neuroimágenes previo al procedimiento, ya que pueden existir lesiones o alteraciones que puedan modificar el UM, respuesta a estimulación o aumentar el riesgo de complicaciones. A continuación, se mencionan los casos en los que se recomienda hacer estudio de neuroimágenes (Rossi, 2021):

- 1- Antecedente de ICTUS
- 2- Antecedente de Tumor SNC
- 3- Esclerosis múltiple

5.26 Determinación del umbral motor

Antes de proceder a realizar la estimulación con iTBS, se debe determinar el umbral motor de reposo, que como se comentaba en el capítulo anterior, se define como el porcentaje mínimo de la potencia necesaria para generar un potencial evocado motor de 50 μ V en al menos 5 de 10 pruebas. Este se consigue mediante estimulación de la corteza motora primaria, en la región correspondiente a la mano, que se asocia con los músculos abductor corto del pulgar y el primer interóseo dorsal. Estos músculos se monitorizan mediante electromiografía (EMG), que registra la actividad eléctrica generada por la contracción muscular. El UM sirve como referencia para definir las intensidades de estimulación posteriores en áreas no motoras, que se expresan como un porcentaje del UM (Brunoni, 2019).

En caso de no contar con EMG, el UM también puede ser determinado mediante la observación visual de las contracciones musculares en los músculos correspondientes al área estimulada. Esta se logra mediante la aplicación de pulsos separados cada 5 segundos, y ajustando la intensidad hasta obtener una respuesta motora visible en al menos 5 de las 10 pruebas. Esta forma de determinación del UM ha demostrado ser equivalente a la determinación mediante uso de EMG, con una buena correlación y reproducibilidad (Perera, 2016).

5.27 Colocación de la bobina para la estimulación en CPFDL izquierda

La selección del sitio de aplicación para la iTBS es un aspecto fundamental para garantizar la eficacia y seguridad del procedimiento. Entre los sistemas analizados en el capítulo anterior, el más preciso y confiable es el sistema de neuronavegación, que consiste en utilizar un software que permite localizar el área cerebral objetivo mediante imágenes de RMN. Sin embargo, este sistema tiene una alta complejidad técnica y es costosa, lo que en nuestro contexto limita su accesibilidad (Lefaucheur, 2020).

Por esta razón, se opta por 2 técnicas. La primera es el uso del sistema internacional de EEG 10-20, que es un método sencillo y práctico, con medidas ya estandarizadas. Para la aplicación de iTBS se utiliza el punto F3, que corresponde al área de la CPFDL izquierda. Otro método reciente es el método “Beam-F3”, que combina el sistema 10-20 con un cálculo matemático, ponderando las medidas de la circunferencia de la cabeza, distancia trago-trago y distancia nasión-inion. Estos datos se introducen en una herramienta online, que brinda un resultado con una exactitud comprable con el sistema de neuronavegación. Esta herramienta puede ser obtenida en el siguiente link: clinicalresearcher.org/software.htm (Brunoni, 2019).

5.28 Parámetros de estimulación para la iTBS

Para la aplicación de iTBS, se utilizarán los parámetros correspondientes al estudio de no inferioridad de iTBS con respecto a rTMS, realizado por Blumberger et al. (2018) que llevó a la aprobación de la iTBS por parte de la FDA. Estos parámetros son los siguientes:

1. UM: definido a una intensidad de 120%
2. Estimulación con ráfagas a 50Hz, repetidas a 5Hz, con 2 segundos de duración del tren y 8 segundos de IIT. Con un total de 20 trenes, cada uno con 10 ráfagas theta a 5Hz.
3. Lleva a un total de 600 pulsos por sesión, con una duración de 3 minutos con 9 segundos.
4. El tratamiento inicial consta de un total de 20 sesiones, presentando una sesión al día, cinco veces por semana, por 4 semanas.

El protocolo se puede encontrar como tabla en el Anexo 2 (Ver Anexo).

5.29 Monitoreo fisiológico durante la estimulación y supervisión del paciente

La aplicación de iTBS debe estar acompañada de un monitoreo visual constante durante la aplicación del protocolo. Este monitoreo tiene como objetivo la detección de la contracción de los músculos de la mano, que indica una respuesta motora al estímulo magnético. Si se observa una contracción de los músculos de la mano, quiere decir que la intensidad se encuentra más elevada de lo necesario para la estimulación, mientras que si se hay movimiento de músculos del antebrazo, brazo y grupos musculares más grandes, se debe disminuir de inmediato la intensidad del estímulo. Entre más grande sea el grupo muscular afectado, más rápido se debe realizar el cambio.

El monitoreo se puede hacer directamente o mediante una cámara de video, sobre todo en los pacientes que tienen algún riesgo adicional para presentar episodios convulsivos.

El monitoreo mediante EEG, no ha demostrado que mejore el perfil de seguridad del procedimiento, ya que la prevalencia de EA de actividad ictal en estos pacientes es muy baja. Por otro lado, el monitoreo neuropsicológico, solo es recomendado en el ámbito de la investigación, ya que los cambios neurocognitivos en el periodo de aplicación de rTMS o iTBS son insignificantes. En el ámbito clínico, se depende en mayor medida del autoreporte por parte del paciente (Rossi, 2021).

5.30 Utilización de protocolo intensivo de iTBS

En los casos en los que se requiera una respuesta rápida, debido a una condición de riesgo en el paciente como ideación o intento suicida, se puede utilizar el protocolo intensivo de iTBS, que consiste en aplicar una mayor cantidad de pulsos por día y por sesión, con el fin de acelerar la obtención de respuesta y remisión.

De los protocolos intensivos de iTBS valorados, el que ha demostrado mejores resultados es el protocolo SAINT (Acelerado, guiado a altas dosis), que se basa en el estudio realizado por Cole et al. 2020. Este protocolo cuenta con los siguientes parámetros:

- Intensidad: se utiliza ajustada a un 90% del UM
- Igualmente se utiliza una bobina de tipo “figura 8”
- Se aplica estimulación con ráfagas de 50Hz repetidas a 5Hz, con 2 segundos de duración del tren y 8 segundos de duración del IIT.

- Número total de pulsos por sesión es de 1800, con un total de pulsos por día de 18000, al presentar un total de 10 sesiones diarias, cada sesión separada de la otra por un intervalo de 50 minutos.
- Se aplica el tratamiento durante 5 días consecutivos.

La ventaja de utilizar este protocolo es que permite acelerar la obtención de la respuesta y remisión de los síntomas, pasando de 2.3 días para conseguir la respuesta y 2.6 para alcanzar la remisión (Cole, 2020).

Es importante tener en cuenta que la separación entre las estimulaciones es fundamental a la hora de realizar el protocolo intensivo de iTBS, ya que se ha evidenciado que idealmente tiene que darse entre los 50 y los 90 minutos, ya que si es menor a los 40 minutos no se ve el efecto acumulativo para el mecanismo de potenciación a largo plazo, e incluso si es menor a los 15 minutos no difiere de los resultados de una sola aplicación (Cole, 2020).

En casos en los que se necesite una respuesta rápida, debido a que el paciente cuente con una condición de riesgo, se puede utilizar el protocolo intensivo de iTBS, el cual se puede realizar de acuerdo con la evidencia que se ha conseguido hasta el momento. De los protocolos valorados, el que cuenta con mayor cantidad evidencia es el protocolo SAINT (protocolo acelerado, guiado a altas dosis), que cual consta de 1800 pulsos por sesión, con 10 sesiones diarias, cada una separada de la otra por un intervalo de 50 minutos, por 5 días consecutivos a 90% el UM, presentando un total de 18000 pulsos por día (Cole, 2020). Dicho protocolo ha demostrado en los estudios presentar una disminución significativa de la suicidabilidad, además de acelerar la obtención de respuesta y remisión, pasando a 2.3 días para conseguir la respuesta y 2.6 días para alcanzar la remisión (Cole, 2020).

La separación de entre las estimulaciones es un parámetro muy importante a la hora de realizar el protocolo de iTBS acelerado, ya que se ha evidenciado que idealmente tiene que darse entre los 50 y 90 minutos, ya que si es menor a los 40 minutos no se ve el efecto acumulativo para el mecanismo de potenciación a largo plazo, incluso si es menor a los 15 minutos no difiere de los resultados en una sola aplicación.

Se detallará el protocolo intensivo de iTBS en el anexo 3 (Ver anexo).

5.31 Aplicación de iTBS de mantenimiento

En el caso de pacientes que hayan respondido a un ciclo previo de iTBS y que presenten factores de riesgo de recaídas o recurrencias para un nuevo episodio, o que hayan experimentado episodios depresivos recurrentes en el pasado, se recomienda seguir con el protocolo de mantenimiento, con la misma modalidad de estimulación que se utilizó para alcanzar la remisión, pero con una menor frecuencia. Inicialmente, se aplicarán en promedio dos sesiones por semana, y se irá reduciendo gradualmente la frecuencia hasta llegar a una sesión mensual. La duración de este tratamiento dependerá del riesgo individual de cada paciente de sufrir una recaída y se ajustará según la evolución clínica (Primdore, 2018).

Otra opción que se puede considerar en estos casos es aplicar un esquema abreviado de cinco sesiones en tres días, cuando se detecte un aumento de los síntomas depresivos en el seguimiento post tratamiento, que indique una cercanía a la recaída. Este esquema tiene como objetivo prevenir el deterioro clínico y restablecer el estado de remisión (Primdore, 2018).

5.32 Poblaciones especiales

El uso de las terapias de neuroestimulación en pacientes embarazadas ha demostrado ser una alternativa segura y eficaz para el tratamiento del TDR. Asimismo, la aplicación de estas terapias en la población pediátrica ha evidenciado resultados positivos para el manejo de esta patología. Sin embargo, la evidencia disponible sobre estas terapias es limitada, en comparación con la existente en la población adulta y se requieren más estudios que evalúen la eficacia, seguridad y tolerabilidad de estas terapias en el corto y largo plazo. Razón por la cual, su aplicación se recomienda posterior a un análisis detallado de riesgo y beneficio de forma individualizada (Rossi, 2021).

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

6.1 Discusión

La necesidad de buscar nuevas alternativas de tratamiento para pacientes con TDR, surge a raíz de que la presencia del este trastorno implica un impacto negativo significativo en múltiples niveles, tanto a nivel individual para el paciente, como para la sociedad que asume el costo de su recuperación. A nivel individual, el paciente con TDR experimenta un deterioro significativo de su calidad de vida, asociando una mayor discapacidad, menor autoestima, mayor riesgo de suicidio y gran presencia de comorbilidades físicas y mentales. Además, el paciente debe enfrentar la escasez de opciones terapéuticas efectivas, dado que la mayoría de tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos convencionales han fracasado en su caso, y conforme pasa el tiempo, las opciones se van reduciendo. Esto además de que cada opción terapéutica nueva que se prueba implica un gran tiempo de ensayo y el porcentaje de respuesta y de remisión se reduce con cada opción probada, lo que puede generar frustración y pérdida de la esperanza del paciente con respecto al tratamiento. Asimismo, el TDR afecta el funcionamiento social y laboral del paciente, provocando una disminución del rendimiento, mayor ausentismo laboral, pérdida del empleo, entre otros. Disminuyendo los ingresos del paciente y aumentando los costos asociados al tratamiento de su condición (Simpson, 2009; Samaniego, 2023).

Por otro lado, a nivel social, el TDR representa una carga económica y sanitaria considerable para los sistemas de salud y sociedades a nivel mundial. Como se comentaba anteriormente, la depresión es la principal causa de años vividos con discapacidad a nivel mundial, lo que lleva a que el costo anual global de la depresión se haya estimado en 1.15 billones de dólares, de los cuales el 80% de los costos corresponde a costos indirectos derivados de la pérdida de productividad laboral. Además de los costos directos como las hospitalizaciones, consultas médicas, medicamentos y procedimientos especializados (Samaniego, 2023).

En este contexto, resulta imperativo poder desarrollar e implementar terapias novedosas y eficaces para el tratamiento del TDR, que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir el impacto social y económico de la depresión y optimiar el uso de recursos sanitarios disponibles. Entre estas terapias, las modalidades de neuroestimulación no invasiva surgieron como una alternativa prometedora para el manejo de TDR, y entre estas la rTMS se ha consolidado como una terapia con evidencia científica suficiente para respaldar su eficacia y seguridad en el tratamiento del TDR, además de demostrar tener un impacto positivo en otras dimensiones relacionadas con la calidad de vida. Esto ha permitido que en países de tercer mundo como lo son

los países de latinoamérica, hayan podido tener acceso más temprano a esta terapia en comparación con otras que se han difundido más lentamente en el pasado. Costa Rica, al no ser la excepción, ha contado con la aplicación de rTMS desde hace aproximadamente 15 años en el ámbito privado, posteriormente difundiéndose a la salud pública. El Hospital Nacional de Salud Mental se unió a este esfuerzo para poder ofrecer una terapia novedosa y eficaz para los pacientes con TDR. Sin embargo, a diferencia de los países desarrollados, la evidencia sobre los resultados de la aplicación de la rTMS en el contexto nacional es escasa y dispersa, lo que dificulta su evaluación y seguimiento. De igual forma, la terapia con iTBS cuenta con aún menos cantidad de evidencia y hasta el momento no hay datos en la bibliografía consultada que demuestre que se utilice de forma rutinaria en el país (TMSCR, 2023).

La necesidad de implementar la terapia de aplicación de iTBS en pacientes con TDR, surge de los puntos débiles que se han identificado a la hora de aplicar rTMS, siendo el primero la duración requerida para cada sesión, que suele ser entre 30 y 60 minutos de duración, dependiendo del protocolo. Esto implica problemas tanto para el paciente como para la institución que lo aplica, en este caso el Seguro Social, desde el punto de vista del paciente, implica que debe asistir al centro sanitario con frecuencia para recibir el tratamiento y esperar de media a una hora a que termine la aplicación, mientras que para el servicio de atención en salud significa que solo puede atender a una pequeña cantidad de pacientes por día, ameritando la regulación de los recursos de una forma muy cuidadosa, además, debido a la larga duración del procedimiento, se limita la posibilidad de la utilización de la rTMS para protocolos acelerados o intensivos en pacientes que se encuentran más graves, ya que si se habla de una aplicación de 5 a 10 sesiones por día, significaría que se necesitarían múltiples estimuladores para solo una institución.

El otro punto débil en la aplicación de rTMS es el tiempo necesario para alcanzar la respuesta y la remisión, el cual se ha detallado que se encuentra entre dos y tres semanas, lo que correlacionaría con la presencia de 10 y 20 sesiones en promedio. Lo cual supone al igual que la duración de las sesiones un problema tanto para el paciente como para el servicio de salud. Ya que en caso del paciente, al ameritar un promedio de 2-3 conlleva a una serie de dificultades como disminución en el rendimiento laboral, problemas relacionados con la ideación suicida, necesidad de monitoreo ambulatorio constante para evitar comportamientos autolesivos, entre otros. Mientras que para el sistema de salud, representa un problema al tener que buscar alternativas de monitoreo, que llevaría a periodos de hospitalización más prolongado y un aumento en el costo en salud. En el caso de la seguridad social en específico significaría un aumento de costos en

incapacidades por los días no laborados. Como se comentaba anteriormente una posibilidad para tratar esta limitación fue con el empleo de un esquema acelerado de rTMS; sin embargo, este esquema no dio los resultados esperados y debido a su larga duración significaba un descenso significativo en el perfil de costo efectividad del procedimiento.

A raíz de estas limitaciones, se han venido considerando otras alternativas. No obstante, fue a raíz del estudio pionero de Blumberger et al. Del 2018 que demostró que existía una no inferioridad al comparar la terapia de rTMS con la de iTBS. La cual llegaba a solventar las limitaciones que se comentaban en el párrafo anterior. Primero, la iTBS supone una disminución del tiempo de cada sesión de estimulación hasta de 10 veces, llegando a tener con los parámetros utilizados por Blumberger, et al. De 3.6 minutos, lo cual permite multiplicar la cantidad de pacientes con TDR que pueden ser atendidos en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental, sin sacrificar la eficacia del procedimiento. Además, la corta duración del procedimiento y la modulación que tiene sobre los mecanismos de potenciación y depresión a largo plazo, permiten acoplar el procedimiento con protocolos intensivos de hasta 5-10 sesiones por día, con un espaciado adecuado para potenciar cada sesión con la subsecuente, generando un acortamiento del periodo esperado para poder observar la remisión y la respuesta del procedimiento, pasando incluso a los 2-3 días después de haber iniciado el procedimiento para conseguir ambos. Esto permite diversificar los tipos de atención brindados con el procedimiento, ya que en caso de pacientes que ameritan internamiento por un riesgo de seguridad, se puede acortar significativamente el periodo de internamiento, con su contraparte de rTMS o incluso TEC, reservando esta última para los pacientes refractarios a la terapia de estimulación magnética, ya que como se había observado en el present trabajo, el papel de la estimulación magnética en el algoritmo del tratamiento del paciente con TDR no es sustituir a TEC, sino complementarlo en el algoritmo, lo que hace que se mejore el perfil de costo-efectividad al reservar la TEC solo a los pacientes refractarios a la estimulación magnética.

Para el paciente, significa una disminución del tiempo requerido por día que tiene que dedicar a estar en el Hospital, lo cual reduce, además, la incomodidad del procedimiento al estar en una misma posición por largo tiempo, ya que en muchos casos los efectos asociados con la rTMS se encuentran relacionados con una contracción excesiva de los músculos del cuello, al estar tensos durante la estimulación para guardar la misma posición durante todo el procedimiento.

A pesar de que la iTBS ha demostrado su no inferioridad con respecto a la rTMS en términos de eficacia y seguridad para el tratamiento de TDR, la comparación directa entre la iTBS y la rTMS en cuanto al perfil de costoEfectividad en un contexto de salud pública aún no se ha realizado. Sin embargo, partiendo del hecho de que la iTBS cumple con el mismo papel que la rTMS en cuanto a eficacia y seguridad, con una duración de solo 3 minutos, en comparación con la larga duración de la rTS supone un gran ahorro de tiempo para los pacientes y profesionales sanitarios, lo que traduce en una mayor eficiencia con respecto a la rTMS, permitiendo aumentar el número de pacientes que pueden recibir el tratamiento en un mismo día y con el mismo equipo, lo que mejoraría la accesibilidad y la disponibilidad del tratamiento en los pacientes con TDR, especialmente en sistemas como la CCSS, donde los recursos sanitarios son escasos y la prevalencia de depresión es bastante alta.

Esta es una alternativa que aún no se ha explorado en pacientes con condición de embarazo, ya que hay pocos estudios de la aplicación de iTBS en el embarazo, pero la utilización de un esquema acelerado de iTBS es un campo prometedor para esta terapia. Abriendo esta terapia un mundo de posibilidades para poder tratar a estos pacientes en el futuro.

Hablando acerca de los efectos adversos, hay que tener en cuenta que no se ha encontrado diferencia significativa en la prevalencia de efectos adversos entre la aplicación de rTMS y de TBS, siendo esta última más rápida, lo cual reduce la inconveniencia de encontrarse en la misma posición durante mayor tiempo.

En cuanto al esquema intensivo de iTBS hay que tener en cuenta la importancia de este procedimiento, ya que permite tratar a personas con condiciones más urgentes, que necesitan una mejoría rápida, según lo observado en el protocolo SAINT de Cole et al. Se presenta una tasa de respuesta y de remisión en los primeros 3 días, presentando una situación muy conveniente en el cual se podría considerar utilizarlo en procesos de hospitalización cortos. No obstante, como bien resalta Cole y Cantú et al. En ambos estudios hay que considerar la gran preponderancia del efecto placebo, ya que entre más tiempo se encuentra un paciente sometido a un procedimiento como lo es una terapia de estimulación, es más probable que el efecto placebo tome más poder, también tomando en cuenta la parafernalia asociada al procedimiento (Cole, 2020, Cantú no recuerdo la fecha).

A la hora de poner a disposición una terapia de este tipo en un servicio de salud, como un hospital por ejemplo, es necesario evaluar el papel del perfil de costo-beneficio que se pueda esperar, ya que los costos son compartidos con otras terapias y hay que poner a disposición la que se acople mejor a la realidad del sistema nacional, sobre todo ahora que la CCSS está afrontando periodos muy duros, por lo que hay que considerar que es necesario ahorrar dinero. No obstante, el Hospital Nacional de Salud Mental cuenta con un estimulador magnético de marca Neurosoft-MS, el cual hasta el momento se ha utilizado para tratamiento de múltiples trastornos psiquiátricos entre ellos TOC y TMD, con buena satisfacción por parte del personal que lo administra como de los pacientes. Sin embargo, este equipo viene equipado para poder brindar estimulación con iTBS. Debido a esto, el costo de inversión adicional para la aplicación de terapia iTBS es nulo, permitiendo incluir una cantidad significativamente mayor de pacientes por día para que reciban esta terapia, lo que supone un gran avance tanto para la institución y el alivio de los pacientes (Datos tomados de la página web de neurosoft), lo cual plantea grandes posibilidades en la implementación de este nuevo protocolo en el centro de salud.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

7.1 Conclusiones

1. La iTBS es una modalidad de neuroestimulación no invasiva que ha demostrado ser efectiva, segura y tolerable para el tratamiento del trastorno depresivo resistente al tratamiento, según la revisión bibliográfica realizada. La iTBS tiene un perfil de no inferioridad con respecto a la rTMS, que la primera modalidad aprobada por la FDA para el tratamiento del TDR. Ambas modalidades comparten un perfil similar de eficacia, seguridad, tolerabilidad para el tratamiento, con la ventaja de una menor duración para su aplicación.
2. La iTBS presenta algunas ventajas sobre la rTMS, primero la menor duración de las sesiones, también una mayor comodidad para el paciente y el operador y una mayor posibilidad de adaptar los protocolos de estimulación a las necesidades y características de cada paciente. La iTBS permite el uso de esquemas alternativos, como los esquemas acelerados, o el mantenimiento en Clúster, que puede lograr una recuperación rápida de los síntomas depresivos. Así como la modulación de síntomas que no pueden ser corregidos con rTMS como el retardo psicomotor, lo que confiere una ventaja al poderse utilizar de una mejor forma en pacientes con depresión melancólica.
3. Tanto la rTMS como la iTBS tienen un adecuado perfil de costo-efectividad, en comparación con la farmacoterapia y la TEC, dentro del algoritmo del tratamiento de TDR. Sin embargo, aún no hay comparaciones directas entre ambas modalidades de tratamiento en los sistemas de salud pública, por lo que se requieren más estudios que evalúen el impacto económico y social de su implementación. No obstante, debido a la menor duración y mayor flexibilidad de la iTBS, se puede esperar que esta modalidad tenga un mayor potencial para ser aplicada en un sistema de salud pública, al reducir los costos operativos y aumentar el acceso y adherencia de los pacientes.
4. Mediante la utilización del protocolo de aplicación de iTBS en el Hospital Nacional de Salud Mental de Costa Rica, se puede incrementar la cantidad de pacientes atendidos por día y la disponibilidad del servicio, que será de gran beneficio para los pacientes del país que sufren de TDR. Este protocolo se basa en el protocolo que llevó a la aprobación por parte de la FDA. Sin embargo, puede ser adaptado según la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente y se puede complementar con un protocolo de mantenimiento o de rescate, según el riesgo de recaída.

ANEXOS

Anexo 1

	Pregunta	N o	S í	Especificar
1	¿Cuenta usted con diagnóstico de epilepsia o ha tenido alguna vez una convulsión?			
2	¿Ha tenido en algún momento un síncope o desmayo? En caso positivo describa la ocasión			
3	¿Ha tenido alguna vez algún golpe en la cabeza o pérdida de la conciencia?			
4	¿En algún momento ha tenido problemas de audición o algún zumbido en los oídos?			
5	¿Está usted en periodo de embarazo o existe alguna posibilidad de que lo esté?			
6	¿Cuenta usted con algún objeto metálico en su cuerpo? Especificar			
7	¿Cuenta con implantes cocleares?			
8	¿Cuenta con algún dispositivo de neuroestimulación?			
9	¿Cuenta usted con marcapaso en el corazón o algún dispositivo electrónico en el cuerpo?			
10	¿Cuenta con algún dispositivo de infusión de medicación en el cuerpo?			
11	¿Utiliza usted algún tipo de medicación? Especificar			
12	¿Ha tenido algún tipo de cirugía en la médula espinal?			
13	¿Tiene o ha tenido algún tipo de derivación espinal o ventricular?			
14	¿Ha recibido en algún momento TMS en el pasado?			
15	¿Se ha sometido en algún momento a un estudio de RMN?			

Anexo 1. Preguntas de tamizaje para la aplicación de rTMS y TBS

Anexo 2

Umbral Motor	Ráfagas	Frecuencia de aplicación de las Ráfagas	Tren	IIT	Pulsos por sesión	Duración	Sesiones
120%	50Hz	5Hz	2s	8s	600	3m9s	20

*Anexo 2. Parámetros de estimulación iTBS***Anexo 3**

Umbral Motor	Ráfagas	Frecuencia de aplicación de las Ráfagas	Tren	IIT	Pulsos por sesión	Sesiones por día	Tiempo entre sesiones	Pulsos por día	Sesiones
90%	50Hz	5Hz	2s	8s	1800	10	50min	180000	50

Anexo 3. Protocolo SAINT para iTBS intensivo.

Bibliografía

1. Akhtar, H., Bukhari, F., Nazir, M., Anwar, M. N., & Shahzad, A. (2016). Therapeutic efficacy of neurostimulation for depression: techniques, current modalities, and future challenges. *Neuroscience bulletin*, 32, 115-126.
2. Alp, A., & Can Gurel, S. (2023). SUCCESS WITH INTENSIVE iTBS: A TREATMENT RESISTANT DEPRESSION CASE REPORT. *Psychiatria Danubina*, 35(2), 274-275.
3. American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
4. Beeche Alfaro, M. F. (2002). Propuesta de protocolo de atención clínica: uso de la estimulación magnética transcraneal en la rehabilitación de miembro superior parético posterior a evento cerebrovascular en el Hospital San Juan de Dios. Repositorio de Tesis de graduación. Universidad de Costa Rica.
5. Bengtsson, J., Frick, A., & Gingnell, M. (2023). Blinding integrity of dorsomedial prefrontal intermittent theta burst stimulation in depression. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 23(4), 100390.
6. Brunoni, A. R., Sampaio-Junior, B., Moffa, A. H., Aparício, L. V., Gordon, P., Klein, I., Rios, R. M., Razza, L. B., Loo, C., Padberg, F., & Valiengo, L. (2019). Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: A primer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(1), 70–811
7. Bulteau, S., Sébille, V., Fayet, G., Thomas-Ollivier, V., Deschamps, T., Bonnin-Rivalland, A., ... & Sauvaget, A. (2017). Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) and 10-Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant unipolar depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18, 1-10.
8. Bulteau, S., Laurin, A., Pere, M., Fayet, G., Thomas-Ollivier, V., Deschamps, T., ... & Sauvaget, A. (2022). Intermittent theta burst stimulation (iTBS) versus 10 Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate treatment-resistant unipolar depression: A randomized controlled trial (THETA-DEP). *Brain Stimulation*, 15(3), 870-880.
9. Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., ... & Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive

- transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 391(10131), 1683-1692.
10. Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Wang, W., Knyahnytska, Y., Butterfield, M., Noda, Y., ... & Downar, J. (2021). A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimulation*, 14(6), 1447-1455.
 11. Calvo Merino, B., & Haggard, P. (2004). Estimulación magnética transcraneal. Aplicaciones en neurociencia cognitiva. *Rev. neurol.(Ed. impr.)*, 374-380.
 12. Camprodon, J. A., & Pascual-Leone, A. (2016). Multimodal applications of transcranial magnetic stimulation for circuit-based psychiatry. *JAMA psychiatry*, 73(4), 407-408.
 13. Cantù, F., Schiena, G., Sciortino, D., Di Consoli, L., Delvecchio, G., Maggioni, E., & Brambilla, P. (2022). Use of 30-Hz accelerated iTBS in drug-resistant unipolar and bipolar depression in a public healthcare setting: a case series. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 798847.
 14. Caulfield, K. A. (2020). Is accelerated, high-dose theta burst stimulation a panacea for treatment-resistant depression?. *Journal of neurophysiology*, 123(1), 1-3. Caulfield, K. A. (2020). Is accelerated, high-dose theta burst stimulation a panacea for treatment-resistant depression?. *Journal of neurophysiology*, 123(1), 1-3.
 15. Chen, L., Hudaib, A. R., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2020). Efficacy, efficiency and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation applied more than once a day in depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 277, 986-996.
 16. Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 303.
 17. Chung, S. W., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). Theta-burst stimulation: A new form of TMS treatment for depression?. *Depression and anxiety*, 32(3), 182-192.
 18. Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., ... & Williams, N. R. (2020). Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(8), 716-726.
 19. Cristancho, P., Kamel, L., Araque, M., Berger, J., Blumberger, D. M., Miller, J. P., ... & Lenze, E. J. (2020). iTBS to relieve depression and executive dysfunction in older adults: an open label study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(11), 1195-1199.

20. Dodd, S., Bauer, M., Carvalho, A. F., Eyre, H., Fava, M., Kasper, S., ... & Berk, M. (2021). A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough?. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 22(7), 483-494.
21. Ekman, C. J., Popiolek, K., Bodén, R., Nordenskjöld, A., & Lundberg, J. (2023). Outcome of transcranial magnetic intermittent theta-burst stimulation in the treatment of depression-A Swedish register-based study. *Journal of Affective Disorders*, 329, 50-54.
22. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A., Daskalakis, Z. J., De Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 60(10), 1002-1008. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A., Daskalakis, Z. J., De Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 60(10), 1002-1008.
23. Galletly, C., Fitzgerald, P., Clarke, P., Gill, S., Burton, C., & Turnbull, C. (2010). A practical guide to setting up a repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) service. *Australasian Psychiatry*, 18(4), 314-317.
24. González-Chacón, C. M. (2022). Efectos a corto plazo de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en pacientes con trastorno depresivo resistente al tratamiento. *PsicoInnova*, 6(2), 25-37.
25. Guo, Q., Li, C., & Wang, J. (2017). Updated review on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Neuroscience bulletin*, 33, 747-756. (Guo, 2017)
26. Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150.
27. Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199.
28. Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 23(1), 1.
29. Horvath, J. C., Mathews, J., Demitrack, M. A., & Pascual-Leone, A. (2010). The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (45), e2345.
30. Horvath, J. C., Najib, U., & Press, D. (2014). *Transcranial magnetic stimulation (TMS) clinical applications: therapeutics*(pp. 235-257). Springer New York.

31. Kaster, T. S., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Baribeau, D. A., Thorpe, K. E., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2023). Differential symptom cluster responses to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *EClinicalMedicine*, 55.
32. Koutsomitros, T., Evagorou, O., Schuhmann, T., Zamar, A., & Sack, A. T. (2021). Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression. *Psychiatriki*, 32(Suppl 1), 90-8.
33. Lantrip, C., Gunning, F. M., Flashman, L., Roth, R. M., & Holtzheimer, P. E. (2017). Effects of transcranial magnetic stimulation on the cognitive control of emotion: potential antidepressant mechanisms. *The journal of ECT*, 33(2), 73-80.
34. Larson, J., & Munkácsy, E. (2015). Theta-burst LTP. *Brain research*, 1621, 38-50.
35. Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., ... & Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical neurophysiology*, 131(2), 474-528. (Lefaucheur, 2020)
36. Lisanby, S. H., Datto, C. J., & Szuba, M. P. (2000). ECT and TMS: past, present, and future. *Depression and Anxiety*, 12(3), 115-117.
37. López, S., Mazuera, P., Romero, N., González, T., & Parada, C. (2019). Análisis Clínico: Neuroestimulación transcraneal profunda (Deep TMS) en el tratamiento de pacientes diagnosticados con Depresión. Estudio descriptivo de 120 casos en Clínica Novavita, Santiago de Chile. *PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL*, 36(3/4), 95-100.
38. Luber, B., & Lisanby, S. H. (2014). Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage*, 85, 961-970.
39. Magnezi, R., Aminov, E., Shmuel, D., Dreifuss, M., & Dannon, P. (2016). Comparison between neurostimulation techniques repetitive transcranial magnetic stimulation vs electroconvulsive therapy for the treatment of resistant depression: patient preference and cost-effectiveness. *Patient preference and adherence*, 1481-1487.
40. Malavera, M., Silva, F., García, R., Rueda, L., & Carrillo, S. (2014). Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcraneal en neuropsiquiatría. *Revista colombiana de psiquiatría*, 43(1), 32-39.
41. Maynard Gamboa, N., & Henríquez Varela, F. (2014). Estimulación magnética transcraneal e ictus: revisión de tema y experiencia en Costa Rica (Serie de casos del 2009-2013).
42. McClintock, S., Reti, I., Carpenter, L., McDonald, W., Dubin, M., Taylor, S., Cook, I. & Lisanby, S. (2018). Consensus Recommendations for the Clinical Application of

- Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79 (1).
43. McGirr, A., Vila-Rodriguez, F., Cole, J., Torres, I. J., Arumugham, S. S., Keramatian, K., ... & Yatham, L. N. (2021). Efficacy of active vs sham intermittent theta burst transcranial magnetic stimulation for patients with bipolar depression: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 4(3), e210963-e210963.
 44. Mehta, S., Downar, J., Mulsant, B. H., Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., Weissman, C. R., ... & Blumberger, D. M. (2022). Effect of high frequency versus theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation on suicidality in patients with treatment-resistant depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 145(5), 529-538.
 45. NICE, U. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *Interventional procedures guidance [IPG542]* Published date, 16.
 46. Nguyen, K. H., & Gordon, L. G. (2015). Cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus antidepressant therapy for treatment-resistant depression. *Value in Health*, 18(5), 597-604.
 47. Olney, R. K. (2002). Transcranial magnetic stimulation: pro. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 3(sup1), S111-S111.
 48. Ontario, H. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for people with treatment-resistant depression: A health technology assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 21, 1-232.
 49. Ontario, H. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation for people with treatment-resistant depression: A health technology assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 21, 1-232.
 50. O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., ... & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 62(11), 1208-1216.
 51. Orozco, J. H., Luna, M. B., & Castañeda, G. A. (2020). Efectos cognitivos y conductuales de la estimulación magnética transcraneal en pacientes psiquiátricos y participantes sanos. *Researchgate*, Ciudad de México.
 52. Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain stimulation*, 9(3), 336-346.

53. Plewnia, C., Pasqualetti, P., Große, S., Schlipf, S., Wasserka, B., Zwissler, B., & Fallgatter, A. (2014). Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *Journal of affective disorders*, 156, 219-223.
54. Pohar, R., & Farrah, K. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with depression: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines—an update.
55. Pridmore, S., Erger, S., Rybak, M., Kelly, E., & May, T. (2018). Early relapse (ER) transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment resistant major depression. *Brain stimulation*, 11(5), 1098-1102.
56. Pridmore, S., & May, T. (2018). Relapse prevention (RP) TMS. *Brain Stimulation*, 11(6), 1391-1392.
57. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & 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.
58. Rounis, E., & Huang, Y. Z. (2020). Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Experimental Brain Research*, 238(7-8), 1707-1714.
59. Ryan, J., Pouliot, J. J., Hajcak, G., & Nee, D. E. (2022). Manipulating reward sensitivity using reward circuit-targeted transcranial magnetic stimulation. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 7(8), 833-840.
60. Samaniego Fernández, M. F. (2023). Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en pacientes latinoamericanos con trastorno depresivo.
61. Sequeira-Cordero, A., Blanco-Vargas, M., & Brenes, J. C. (2022). La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2), 465-489.
62. Simpson, K. N., Welch, M. J., Kozel, F. A., Demitrack, M. A., & Nahas, Z. (2009). Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis. *Advances in therapy*, 26, 346-368.
63. Souery, D., Amsterdam, J., De Montigny, C., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Lipp, O., ... & Mendlewicz, J. (1999). Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology*, 9(1-2), 83-91.

64. Spitz, N. A., Pace, B. D., Ten Eyck, P., & Trapp, N. T. (2022). Early improvement predicts clinical outcomes similarly in 10 Hz rTMS and iTBS therapy for depression. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 863225.
65. Spitz, N. A., Ten Eyck, P., Nizar, K., Boes, A. D., & Trapp, N. T. (2022). Similar outcomes in treating major depressive disorder with 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus intermittent theta burst stimulation (iTBS): A naturalistic observational study. *Journal of Psychiatric Practice®*, 28(2), 98-107.
66. Suppa, A., Huang, Y. Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., ... & Rothwell, J. C. (2016). Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain stimulation*, 9(3), 323-335.
67. Taylor, R., Galvez, V., & Loo, C. (2018). Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australasian Psychiatry*, 26(2), 189-192.
68. TMS Costa Rica, antecedentes de funcionamiento. <https://tmscr.com/tratamientos/>
69. Vallejo-Torres, L., Castilla, I., González, N., Hunter, R., Serrano-Pérez, P., & Perestelo-Pérez, L. (2015). Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. *Psychological medicine*, 45(7), 1459-1470.
70. Voigt, J., Carpenter, L., & Leuchter, A. (2019). A systematic literature review of the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in non-treatment resistant patients with major depressive disorder. *BMC psychiatry*, 19, 1-11.
71. Wu, G. R., Duprat, R., & Baeken, C. (2022). Accelerated iTBS changes perfusion patterns in medication resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 306, 276-280.
72. Zewdie, E., Ciechanski, P., Kuo, H. C., Giuffre, A., Kahl, C., King, R., ... & Kirton, A. (2020). Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimulation*, 13(3), 565-575.
73. Zhao, Y. J., Tor, P. C., Khoo, A. L., Teng, M., Lim, B. P., & Mok, Y. M. (2018). Cost-effectiveness modeling of repetitive transcranial magnetic stimulation compared to electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression in Singapore. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(4), 376-382.
74. Zohuri, B., & McDaniel, P. J. (2022). *Transcranial Magnetic and Electrical Brain Stimulation for Neurological Disorders*. Elsevier Science & Technology.