

“EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN LA DISMINUCIÓN DE SEVERIDAD EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR EN MONOTERAPIA Y COADYUVANTE COMPARADO CON TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS”

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Programa de Especialización en Psiquiatría

Bogotá, Enero de 2016

**EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN LA
DISMINUCIÓN DE SEVERIDAD EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR EN
MONOTERAPIA Y COADYUVANTE COMPARADO CON TRATAMIENTOS
FARMACOLÓGICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

ALVARO JAVIER RADA PINEDA

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Psiquiatría

Tutor temático

Dr. Marco Fierro

Tutor metodológico

MSc Juan Manuel Reyes

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Programa de Especialización en Psiquiatría

Bogotá, Enero de 2016

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Contenido

1. Introducción	9
2. Planteamiento del Problema	10
3. Justificación	13
4. Marco teórico	14
4.1 <i>Trastorno depresivo mayor</i>	14
4.2 <i>Teoría monoaminérgica del trastorno depresivo mayor</i>	17
4.3 <i>Estimulación Magnética Transcraneal</i>	19
4.4 <i>Evidencia de la efectividad de EMT para tratamiento del trastorno depresivo mayor</i>	23
4.5 <i>Escalas de medición de trastorno depresivo</i>	24
5. Objetivos	27
6. Formulación de hipótesis	28
7. Metodología	29
7.1 Tipo de estudio	29
7.2 Criterios de selección	30
7.3 Método de búsqueda para identificación de estudios	31
7.4 Definición y operacionalización de variables	31
7.5 Colección de datos y análisis	32
7.5.1 Selección de los estudios	32
7.5.2 Extracción de datos y administración	32
7.5.3 Evaluación de la calidad	33
7.5.4 Análisis de datos	33
7.6 Aspectos éticos de la investigación	34
7.7 Cronograma	35
8. Resultados	36
8.1 <i>Descripción de los estudios incluidos</i>	36
8.2 <i>Calidad de los estudios incluidos</i>	46
8.3 <i>Resultados de eficacia</i>	48
8.3.1 <i>Proporción de pacientes con respuesta</i>	48
8.3.2 <i>Proporción de pacientes en remisión</i>	50
8.3.3 <i>Cambio de la escala de Hamilton en el tiempo</i>	52
8.3.4 <i>Cambio de la escala en SGI</i>	53
8.4 <i>Resultados en seguridad</i>	61

9. Discusión	64
10. Conclusiones	68
11. Recomendaciones	69
Referencias	70
ANEXO. Estrategias de búsqueda	75
ANEXO. Presupuesto	83

Listado de Abreviaturas

BDI Inventario de Depresión de Beck

CGI Clinical Global Impression,

EA Evento Adverso

EMT Estimulación magnética transcraneal

HAMD Hamilton Depression Rating Scale

OMS Organización Mundial de la Salud

OR Odds Ratio

RR Riesgo Relativo

TDM Trastorno depresivo mayor

Resumen

Introducción

Una posible opción de tratamiento para el manejo del trastorno depresivo mayor (TDM) es la estimulación magnética transcraneal (EMT) que ha mostrado propiedades antidepresivas superiores al placebo con un buen perfil de seguridad. El objetivo del presente trabajo es determinar la reducción en la severidad del TDM y la proporción de eventos adversos (EA) en pacientes con TDM refractario y no refractario, posterior al uso de EMT administrada en monoterapia o tratamiento coadyuvante comparado con terapia farmacológica.

Metodología

Se planteó una pregunta PICOT de la cual se realizó una búsqueda sistemática de estudios clínicos en las bases de datos Medline, EMBASE y Cochrane. Dos investigadores en forma independiente realizaron la selección de artículos, evaluación de calidad con la herramienta de la colaboración Cochrane y extracción de datos. Se extrajeron datos de eficacia como tasa de respuesta, porcentaje de remisión, calidad de vida, disminución sintomática del trastorno depresivo mayor en la escala de Hamilton y capacidad funcional. Igualmente, proporción de pacientes con EA. Se realizó un meta-análisis de estas variables teniendo en cuenta la heterogeneidad.

Resultados

La presente revisión sistemática incluyó 26 estudios clínicos aleatorizados de baja calidad metodológica mostrando que la EMT presentó una eficacia superior cuando es usada como coadyuvante a las terapias con que venían siendo tratados los pacientes con TDM refractario y no refractario en los desenlaces de tasa de respuesta y porcentaje de remisión. En el caso de intervenciones farmacológicas específicas, la EMT presentó eficacia similar, tanto en terapia coadyuvante como en monoterapia comparado con las intervenciones farmacológicas.

En cuanto a seguridad, la EMT presenta un buen perfil de seguridad debido a que en todos los escenarios estudiados los EA fueron no serios y baja frecuencia

Conclusiones

La evidencia disponible sugiere que la EMT mostró ser efectivo y seguro para el manejo del TDM refractario y no refractario. Sin embargo, la evidencia es débil por lo tanto se necesita mayor investigación clínica que soporte su uso.

Abstract

Introduction

One possible treatment option for the management of major depressive disorder (MDD) is transcranial magnetic stimulation (TMS) which has shown antidepressant properties superior to placebo with a good safety profile. The aim of this study is to determine the reduction in the severity of MDD and proportion of adverse events (AEs) in patients with refractory and non-refractory MDD, following the use of TMS administered as monotherapy or adjunctive therapy compared to pharmacological therapy.

Methodology

A systematic search of a PICOT question was performed in the Medline, EMBASE and Cochrane database. Two investigators independently selected citations, assessed of quality using Cochrane Collaboration tool and collected the data. Efficacy data were extracted such as response rate, remission rate, quality of life, symptoms decrease of major depressive disorder in the Hamilton scale and functional capacity. Similarly, proportion of patients with AEs. A meta-analysis of these variables was performed taking into account the heterogeneity.

Results

This systematic review included 26 randomized trials with low methodological quality showing that TMS had superior efficacy when was used as an adjunct to therapies that were being treated patients with refractory MDD and non-refractory in the outcomes of response rate and percentage of remission. In the case of specific pharmacological interventions, TMS has similarly effective in both monotherapy and adjunctive therapy compared to pharmacological interventions.

Regarding to safety, the TMS had a good safety profile because in all scenarios studied the AE were not serious and low frequency

Conclusions

The available evidence suggests that TMS show to be effective and safe for the management of refractory and non-refractory MDD. However, the evidence is weak therefore major clinical research is necessary in order to support its use.

1. Introducción

El trastorno depresivo mayor es la enfermedad mental de mayor prevalencia en el mundo, y según proyecciones por la Organización Mundial de la Salud, el número de personas con este diagnóstico tiende a aumentar (1); lo cual resulta paradójico debido a la creciente disponibilidad de tratamientos psicofarmacológicos que prometen poner fin a la enfermedad; no obstante, diversos factores como la adherencia a los medicamentos, los costos de los mismos, los efectos adversos y la falta de introspección, pueden alterar la respuesta que se tiene al manejo médico (2), llegando a cifras de respuesta de entre el 30 al 50 % únicamente, generándose condiciones de cronicidad y refractariedad, que alteran no solamente el funcionamiento personal, sino también el de toda la sociedad (3).

Debido a este problema de salud pública, se hace necesaria la investigación con el fin de encontrar tratamientos más eficaces, con un menor potencial de efectos adversos y que puedan generar una mayor adherencia; con lo cual se puedan disminuir costos y discapacidad.

Una nueva alternativa que ha demostrado su eficacia contra el placebo, para el tratamiento del trastorno depresivo mayor es la estimulación magnética transcraneal (EMT) (4–9). La EMT busca regular los circuitos monoaminérgicos a nivel de la corteza dorsolateral medial a nivel cerebral (10); obteniendo el efecto que tienen los medicamentos antidepresivos, pero con menores efectos adversos y mejor adherencia.

Hasta el momento no es clara la indicación que la EMT tiene, o en qué fase de la depresión se debería utilizar, se han hecho algunas recomendaciones sobre su uso en trastorno depresivo mayor refractario(11), pero no se ha estudiado a profundidad su uso como monoterapia, o asociada a tratamiento psicofarmacológico, tanto en pacientes refractarios al uso de psicofármacos antidepresivos, como en pacientes no refractarios.

El presente estudio busca evaluar la evidencia respecto a estas incertidumbres evaluando su uso comparado contra tratamientos antidepresivos en monoterapia o como coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo refractarios como no refractarios.

2. Planteamiento del Problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define depresión como un trastorno mental que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración (12). Por las características de la enfermedad en cuanto a carga, relación con otras enfermedades y costo es considerada un problema de salud pública.

De acuerdo a los reportes de la OMS, 350 millones de personas en el mundo sufren de depresión (13). En el reporte para el 2004, la OMS mostró una prevalencia para depresión de 151 millones de personas en el mundo. El continente Americano ocupó el tercer lugar con 22,7 millones de personas seguido por Europa con 22,2 millones (1). Para el 2030, esta misma organización ha estimado que la depresión sería la enfermedad de más alto nivel incapacitante comparada con otros trastornos mentales y físicos (1). En Colombia para el 2010, se estimó una prevalencia de 9,5% de trastorno depresivo mayor en adultos mayores de 59 años(14).

Adicional a su alta frecuencia, el trastorno depresivo mayor es una enfermedad con alta probabilidad de recuperación incompleta y recaídas a lo largo del tratamiento. En un estudio de la OMS realizado en 14 países, se encontró que el 50% de los pacientes continuaban con diagnóstico de trastorno depresivo mayor después de 1 año de tratamiento (15). Igualmente, presenta una característica de tipo crónico, el cual se espera casi al 10-15% como mostró el estudio de Kessler y colaboradores (16).

Algunos estudios sugieren que el trastorno depresivo mayor se encuentra relacionado con enfermedades como diabetes, cáncer y enfermedades cardiovasculares (17–19). Una de las comorbilidades que merece especial atención es la enfermedad coronaria. De acuerdo a la revisión sistemática de Rugulies y col, reportaron un RR de 1.64 de presentar eventos coronarios en los pacientes con trastorno depresivo mayor comparado con la población sin trastorno depresivo mayor (IC95%1.24 – 2.08)(20).

En cuanto a costos, una revisión sistemática realizada por Luppa y col. mostró que el trastorno depresivo mayor es una enfermedad costosa. Según esta revisión, el costo anual por

caso varía entre \$1.000 a \$ 25.000 dólares de costos directos, \$ 2.000 a \$3.700 dólares por costo morbilidad y \$200 a \$400 dólares por mortalidad (21).

Por lo tanto, reconociendo la carga que genera el trastorno depresivo mayor en aspectos de salud pública, sociales y económicos, se han estudiado y recomendado una variedad de intervenciones terapéuticas. Actualmente, la guía colombiana para el manejo del trastorno depresivo mayor en fase aguda y mantenimiento recomienda el uso de las intervenciones de tipo farmacológico y psicoterapéutico. Para pacientes con trastorno depresivo mayor refractario, recomienda tratamiento farmacológico, psicoterapéutico y terapia electroconvulsiva(22).

Sin embargo, existe un problema en las intervenciones farmacológicas a pesar de su alta eficacia, el cual se relaciona con la adherencia a los tratamientos por parte de los pacientes. De acuerdo a la revisión de Sansone y colaboradores, se estima que entre el 13% al 55,7% de los pacientes son adherentes al tratamiento (2). En esta misma revisión reporta que uno de los principales problemas de la adherencia es la parte de la seguridad, así como, olvido en la toma de la medicación, alto costo, y el racionalizar que ellos no necesitan el medicamento (2). De tal manera, que para este grupo de pacientes se necesita una alternativa que permita mejorar la adherencia a los tratamientos, asegurando un mejor resultado clínico.

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una intervención que ofrece facilidad de uso desde el consultorio, sin requerimiento de anestesia y con baja frecuencia de efectos secundarios, manteniendo resultados clínicos en la reducción de síntomas depresivos importantes para considerarse como un tratamiento (23). La EMT de acuerdo a una revisión sistemática reportó adecuada aceptación por parte de los pacientes relacionada con la baja frecuencia de presentación de eventos adversos agudos (24). De acuerdo a estas características, la adherencia al tratamiento puede ser más alta.

La EMT es otro tipo de intervención terapéutica que ha venido siendo ampliamente estudiada tanto en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario como no refractario. Esta consiste en un tipo de estimulación sobre áreas cerebrales que pueden ser rítmica y repetitiva (10).

Los efectos antidepresivos de la EMT han sido ampliamente estudiados (5,8,9,25–27). Lepping y colaboradores demostraron resultados de eficacia de EMT con base en la reducción del trastorno depresivo mayor de acuerdo a la escala de Hamilton comparado contra placebo(27). En esta revisión se incluyeron 57 estudios y 1295 participantes, en el cual se evaluaron los cambios en la escala de HAMD en los diferentes estudios clínicos, encontrando que la EMT en altas frecuencias tuvo un porcentaje de reducción en la escala del HAMD 40.94% (DE17.57). Respecto a baja frecuencia usada en la estimulación, el porcentaje de reducción en la escala de HAMD fue de 46.57% (DE 10.77). Cuando separaron entre trastorno depresivo mayor refractario y no refractario, para depresión no refractaria hubo diferencias estadísticamente significativa a favor del EMT comparado contra placebo (22 ECAs n=1488 Diferencia de medias estandarizadas (DME) 0.63 (0.5-0.73) y en el caso de pacientes con depresión refractaria este cambio fue también estadísticamente significativo a favor del EMT (10 ECAs, n=376 DME 0.74 (0.52-0.93). Del mismo modo, Lam y colaboradores meta-analizaron 24 estudios clínicos que se enfocaban en pacientes con depresión refractaria encontrando diferencias de EMT significativamente superior a placebo con una diferencia de riesgo del 17% (28). Frente a estos resultados, se encuentra que la EMT presenta actividad antidepresiva superior frente a placebo.

Mostrando la superioridad del EMT frente a placebo en la reducción de los síntomas depresivos, faltaría responder la pregunta de la actividad terapéutica de la EMT comparado contra intervenciones farmacológicas. Solamente una revisión evaluó la actividad depresora de la EMT como un tratamiento en combinación con tratamiento farmacológico en pacientes con depresión refractaria. De acuerdo a ésta revisión, la EMT presento un OR en proporción de pacientes que respondieron fue de 5.12 (IC95% 2.11-12.45) (9). Sin embargo, no se ha evaluado la actividad antidepresiva de la EMT como monoterapia o terapia coadyuvante comparado con el tratamiento farmacológico tanto en depresión refractaria como no refractaria.

Por lo tanto, el presente proyecto tiene como objetivo comparar el efecto antidepresivo de la EMT como monoterapia o como terapia coadyuvante comparado con tratamiento farmacológico a través de una revisión sistemática.

3. Justificación

La presente investigación se considera de gran importancia ya que pretende evaluar una terapia que puede ser altamente aceptada por los pacientes en una patología que es de interés de salud pública por su alta prevalencia.

La EMT ya ha sido aceptada como terapia ayudante en trastorno depresivo mayor refractario como se puede observar en las guías Canadienses (29), además de varias revisiones sistemáticas que demuestran su efectividad en este grupo de pacientes(9,26). Por lo tanto, debido a la alta disponibilidad de información, es interesante evaluar la eficacia de esta alternativa en pacientes con trastorno depresivo mayor no refractarios teniendo un amplio control de las posibles variaciones de los estudios y características propias de los pacientes e intervenciones para controlar la heterogeneidad durante el análisis.

Ante uno de los principales problemas de la terapia farmacológica que han llevado a falta de adherencia por la presencia de efectos adversos (30). Se espera que la EMT se convierta en una alternativa en el manejo del trastorno depresivo mayor gracias por su perfil de seguridad demostrado en la revisión sistemática que reportó adecuada aceptación por parte de los pacientes relacionado con la baja frecuencia de presentación de eventos adversos agudos (24).

Los resultados de este trabajo esperan presentar una mayor evidencia sobre el EMT en cuanto a su respuesta clínica y su perfil de seguridad para discutir su uso en el manejo del trastorno depresivo mayor en pacientes colombianos.

Por otro lado, desde el punto de vista académico, se estaría realizando una investigación responsable respetando las bases de la epidemiología para garantizar resultados confiables con bajo riesgo de sesgos.

4. Marco teórico

4.1 Trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por la pérdida del sentido de control y por el sufrimiento subjetivo de un gran malestar; se experimentan pérdida de la energía y del interés, sentimientos de culpa, dificultades en la concentración, pensamientos de muerte y suicidio, así como también alteraciones en las funciones cognitivas, habla y funciones vegetativas (como el sueño, el apetito, la actividad sexual y otros ritmos biológicos). Estos cambios originan casi siempre un deterioro del funcionamiento interpersonal, social y laboral (31).

De acuerdo con los criterios descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM 5, se define el trastorno depresivo mayor si se cumplen al menos cinco de los siguientes síntomas:

- Estado de ánimo irritable o depresivo.
- Poco interés en la realización de actividades que causan placer y de la capacidad para experimentar sensaciones placenteras.
- Ganancia o pérdida significativa de peso corporal.
- Insomnio o hipersomnia.
- Agitación o retraso psicomotor.
- Fatiga o sensación de pérdida de energía.
- Sentimiento de inutilidad o culpabilidad.
- Dificultad para pensar o concentrarse.
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.

Estos criterios deben estar presentes la mayor parte del día, la mayor parte de los días, durante al menos dos semanas y deben estar acompañados de ansiedad significativa o deterioro social, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento; en algunos individuos su funcionamiento puede ser aparentemente normal, pero requieren de un esfuerzo mayor para lograrlo (32).

El estado de ánimo en un episodio depresivo mayor es a menudo descrito por la persona como deprimido, triste, desesperanzado, desanimado. En algunos casos, la tristeza puede ser negada al principio, pero posteriormente puede ser evocada por la entrevista. Algunos

individuos se quejan de no tener sentimientos, o sentirse ansiosos; la presencia de un estado de ánimo depresivo se puede deducir de la expresión facial y el comportamiento de la persona. Algunos individuos enfatizan quejas somáticas (por ejemplo, dolores corporales) en lugar de sentimientos de tristeza. Muchas personas informan irritabilidad (por ejemplo, ira persistente, una tendencia a responder a eventos con arranques de ira o de culpar a los demás, un exagerado sentimiento de frustración por asuntos menores).

La pérdida de interés o placer está casi siempre presente, al menos hasta cierto grado. Individuos reportan estar menos interesados en pasatiempos, o no sentir ningún regocijo en actividades que antes se consideraban placenteras, síntoma llamado Anhedonia.

El cambio del apetito puede implicar una reducción o aumento del mismo. Algunas personas deprimidas informan de que tienen que “obligarse a comer”. Otros pueden comer más y pueden ansiar alimentos específicos (por ejemplo, dulces u otros hidratos de carbono). Cuando los cambios del apetito son graves (en cualquier dirección), puede haber una pérdida o ganancia significativa de peso.

Los trastornos del sueño pueden tomar la forma de dificultad para dormir o dormir en exceso. Cuando el insomnio está presente, por lo general toma la forma de insomnio medio (Es decir, despertarse durante la noche y luego tener dificultad para volver a dormir) o insomnio terminal (es decir, despertar demasiado temprano y no poder volver a dormir); el insomnio inicial (Es decir, dificultad para conciliar el sueño) también puede ocurrir. Los individuos que presentan exceso de sueño (Hipersomnia) pueden experimentar episodios prolongados de sueño por la noche o el aumento sueño durante el día.

Los cambios psicomotores incluyen agitación (por ejemplo, la incapacidad para permanecer sentado, caminar demasiado o sin un fin aparente, retorcer las manos; frotarse la piel, ropa u otros objetos) o retraso (por ejemplo habla pausada, pensamiento y movimientos del cuerpo enlentecidos; aumento de pausas antes de responder; disminución del tono de la voz, la inflexión, cantidad o variedad de contenido del pensamiento o mutismo).

La disminución de la energía, el cansancio y la fatiga son comunes. Una persona puede reportar fatiga sostenida y sin esfuerzo físico. Incluso las tareas más pequeñas parecen requerir un esfuerzo considerable. La eficiencia con la que se llevan a cabo tareas puede ser

reducida. Por ejemplo, un individuo puede quejarse de que bañarse y vestirse por la mañana lo está agotando y toman el doble de tiempo del habitual.

El sentimiento de inutilidad o culpa asociada con un episodio depresivo mayor puede incluir evaluaciones negativas poco realistas de minusvalía. Estas personas a menudo malinterpretan eventos triviales o neutrales del día a día, evidenciando defectos personales y tienen un sentido exagerado de la responsabilidad de los eventos adversos. El sentimiento de inutilidad o de culpa puede ser de proporciones delirantes (por ejemplo, un individuo que está convencido de que él o ella es personalmente responsable para la pobreza en el mundo). Echarse la culpa a sí mismo por estar enfermo y por no cumplir responsabilidades ocupacionales o interpersonales como resultado de la depresión es muy común. Muchas personas informan deterioro en la capacidad para pensar, concentrarse, o incluso tomar decisiones menores; se distraen fácilmente o se quejan de problemas de memoria. Quienes se dedican a actividades cognitivamente exigentes son a menudo incapaces de funcionar. En las personas de edad avanzada, los problemas de memoria pueden ser la queja principal y pueden ser confundidos con los primeros signos de una demencia (" pseudodemencia ").

Los pensamientos de muerte, la ideación suicida o los intentos de suicidio son comunes. Pueden ir desde un deseo pasivo de no despertar en la mañana o la creencia de que los demás estarían mejor si el individuo muriera, a pensamientos recurrentes de cometer suicidio, y tener un plan específico de suicidio (32).

El trastorno depresivo mayor puede aparecer a cualquier edad, pero aumenta la probabilidad de aparición marcadamente con la pubertad. En los Estados Unidos, la incidencia parece alcanzar su punto máximo a los 20 años; sin embargo, la aparición en la vejez no es infrecuente; el curso del trastorno depresivo mayor es bastante variable, de forma que algunos individuos rara vez, o nunca, logran la remisión de los síntomas (un período de 2 o más meses sin síntomas, o sólo uno o dos síntomas a no más de un grado leve), mientras que otros experimentan muchos años con pocos o ningún síntoma entre los episodios. Es importante distinguir a los individuos que presentan una exacerbación de una enfermedad depresiva crónica de aquellos cuyos síntomas se han desarrollado recientemente con fines del tratamiento; la recuperación por lo general comienza dentro de los primeros tres meses luego de iniciado el tratamiento en dos de cada cinco personas con trastorno depresivo mayor y en

el plazo de un año para cuatro de cada cinco personas; el inicio reciente de la enfermedad es un fuerte determinante de la probabilidad de recuperación a corto plazo. Características asociadas con tasas de recuperación más bajas incluyen síntomas psicóticos, ansiedad prominente, trastornos de personalidad, y la gravedad de los síntomas. El riesgo de recurrencia es mayor en las personas cuyo episodio anterior era grave, en individuos jóvenes y en las personas que ya han experimentado múltiples episodios. La persistencia de los síntomas depresivos leves, incluso durante la remisión es un potente predictor de recurrencia (32).

Se define como un trastorno depresivo mayor refractario, aquel que no ha mejorado al menos a dos tratamientos con antidepresivos usados a dosis terapéuticas por un periodo mínimo de 6 a 8 semanas.

Aproximadamente el 50% de los pacientes no alcanza una respuesta. Entre un 20 y 30% de los pacientes con depresión mayor presentan una resistencia a un primer antidepresivo. En el estudio STAR*D de un total de 2876 pacientes con diagnóstico de depresión moderada, sólo el 33% presentó una remisión con el primer antidepresivo a partir de la 8ª semana de tratamiento.

4.2 Teoría monoaminérgica del trastorno depresivo mayor

Unas de las principales teorías biológicas del trastorno depresivo mayor, sobre la cual se plantearon los principales manejos psicofarmacológicos actuales, dice que ésta es debida a una deficiencia de la transmisión de Norepinefrina y/o Serotonina en el sistema nervioso central y que por lo tanto la acción farmacológica se debe a la potenciación de la neurotransmisión como consecuencia del incremento de monoaminas en el espacio sináptico.

La mayor parte de las neuronas serotoninérgica se ubican en los núcleos del rafe bulbo-protuberancial. Existen nueve núcleos principales; los bulbares proyectan eferencias hacia la médula dorsal (donde actúan como mediadores nociceptivos junto a la sustancia P), hacia la médula intermedio-lateral (donde actúan como cotransmisores neurovegetativos), y hacia la médula anterior (donde actúan en la regulación de la actividad motora). Los protuberanciales proyectan eferencias dendríticas y axonales al cerebro medio, cerebro externo y tronco cerebral. Las neuronas corticales, hipotalámicas, talámicas, estriadas, amigdalinas,

hipocampales, tegmentarias y mamilares son también inervadas por eferencias de las neuronas serotoninérgicas. Esto le permite cumplir funciones regulatorias autonómicas, afectivas y cognitivas, como la regulación emocional, el control del apetito, mediar las fases II y IV de sueño, regulación de la actividad sexual, funciones neuroendocrinas y la regulación termo-nociceptiva. A todos los núcleos del rafe llegan a su vez aferencias de la corteza prefrontal, del cerebelo, del hipotálamo lateral, del cerebro antero-basal y de la médula (33).

El sistema noradrenérgico se origina en diferentes grupos neuronales presentes en la médula oblongada, la protuberancia y el cerebro medio y que se han denominado desde A1 hasta A7. Desde estos núcleos y en función de las trayectorias, sus proyecciones se dividen en un haz ventral y otro dorsal. La vía noradrenérgico dorsal nace en el núcleo A6, también llamado locus Coeruleus. Desde aquí se lanzan proyecciones axonales hasta zonas tan distales como la corteza cerebral. La vía noradrenérgico ventral surge desde los núcleos A1, A2, A5 y A7 e inerva el mesencéfalo y, de forma masiva, el hipotálamo y el telencéfalo. Proyecciones ventrales de estos núcleos inervan centros bulbares y las astas anterior mediolateral y posterior de la médula espinal. Se ha propuesto que la fisiopatología del trastorno depresivo mayor implica, al menos en parte, una alteración de las neuronas noradrenérgicas del locus Coeruleus. Existen evidencias fisiológicas, comportamentales, anatómicas y farmacológicas que relacionan al locus Coeruleus con las manifestaciones somáticas del trastorno depresivo mayor y con el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos. El control que el locus Coeruleus ejerce sobre la vigilancia, la atención, el aprendizaje, la memoria, el apetito, el control del sueño y la actividad motriz lo convierten en uno de los principales candidatos responsables de algunos de los síntomas del trastorno depresivo mayor, en particular de la pérdida de capacidad de concentración, la fatiga, los trastornos del sueño y los cambios psicomotores. Desde un punto de vista farmacológico, se ha demostrado que el locus Coeruleus tiene un papel importante en la acción de los fármacos antidepresivos (34).

En la actualidad se utilizan fármacos con diferente mecanismo de acción que tienen en común la finalidad de modular los procesos celulares relacionados con las monoaminas, por un lado los inhibidores de la MAO (iMAO) aumentan la disponibilidad de monoaminas dispuestas a ser liberadas al espacio sináptico y, por otro, los inhibidores de la recaptación actúan a través del transportador inhibiendo la recaptación de las monoaminas. Existe una gran variedad de

antidepresivos tricíclicos, algunos de ellos inhiben la recaptación tanto de Norepinefrina como de Serotonina (imipramina, amitriptilina). La mayor parte de los antidepresivos tricíclicos producen diversos efectos adversos que, en ocasiones, pueden llegar a ser graves por su acción sobre receptores α_1 , H1, y receptores muscarínicos. Este fue el motivo que llevó a desarrollar un nuevo grupo de antidepresivos que presentan, en general, similar eficacia clínica, pero mejor perfil de efectos adversos, los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (SSRI). El hecho de que éstos poseyeran similar eficacia clínica llevó a pensar que el sistema serotoninérgico podría causar el desarrollo de los estados depresivos. Sin embargo, la aparición de fármacos selectivos de la recaptación de Norepinefrina (NARI), con contrastada eficacia antidepresiva, dejó claro que tanto el sistema noradrenérgico como el serotoninérgico poseen similar importancia en este proceso patológico. Con objeto de mejorar la eficacia antidepresiva, en los últimos años se han desarrollado fármacos antidepresivos denominados mixtos, que inhiben tanto la recaptación de Norepinefrina como la de Serotonina (venlafaxina, duloxetina), pero sin mostrar los efectos adversos que presentan los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, no se ha demostrado claramente que posean mayor eficacia que los SSRI o NARI por sí solos (34).

4.3 Estimulación Magnética Transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de una corriente en el cerebro. La técnica se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en el siglo XIX. Sin embargo, fueron Anthony Barker y sus colaboradores quienes, en 1984, consiguieron desarrollar un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales. Además, aplicada de forma repetitiva (EMTr), es capaz de modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación misma; por lo cual en el ámbito terapéutico, la EMTr promete ofrecer alternativas seguras y eficaces para el tratamiento de un gran número de patologías, incluyendo, entre otras epilepsia, dolor crónico (por ejemplo, migrañas, dolor neuropático o dolor visceral), enfermedad de Parkinson, temblor, espasticidad, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia, autismo, trastornos de la atención,

trastornos obsesivo compulsivos, alucinaciones o la rehabilitación de las secuelas motoras, cognitivas y lingüísticas de un infarto cerebral o una lesión traumática (10).

La base de la estimulación magnética es la inducción electromagnética, descubierta por Faraday en 1831. Un pulso de corriente fluyendo a través de una bobina de hilo conductor genera un campo magnético. La frecuencia de cambio de este campo magnético determina la inducción de una corriente secundaria en cualquier conductor cercano. En la EMT, una corriente pasa a través de una bobina de hilo de cobre encapsulada en una carcasa de plástico, situada sobre la cabeza del sujeto. En el momento en que un pulso de corriente pasa a través de la bobina de estimulación, se genera un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota del sujeto sin atenuarse (solamente decae con el cuadrado de la distancia). Este campo magnético variable en el tiempo induce una corriente en el cerebro del sujeto. De este modo, la EMT podría considerarse como una forma de 'estimulación eléctrica no invasiva, sin electrodos, por inducción electromagnética' (10)

El circuito básico de un estimulador magnético incluye un condensador (o banco de condensadores) y su circuito de carga, y un circuito de descarga que utiliza un interruptor electrónico denominado thyristor, capaz de hacer fluir miles de amperios en milisegundos a través de una bobina de estimulación. Este circuito básico puede modificarse para producir pulsos repetitivos de EMT (EMTr). La corriente necesaria para generar un campo magnético de intensidad suficiente como para estimular la corteza cerebral es aproximadamente 7-10 kA. Esta corriente se aplica en un pulso muy breve a través de la bobina (duración aproximada de 1 ms). Se transfieren aproximadamente 500 J a la bobina en menos de 100 μ s. El pulso puede ser monofásico o polifásico, lo que determina ciertas propiedades biológicas del estímulo. En cualquier caso, la variación en el tiempo es alta, ya que ésta determina la magnitud del campo magnético y de la corriente secundaria inducida. El campo magnético pasa de 0 a 2,5 T en aproximadamente 50 μ s. El campo inducido interactúa con el tejido y, por lo tanto, eventualmente hay que considerar dos fuentes: corrientes de inducción generadas directamente por la corriente que fluye por la bobina y corrientes de condensación generadas por la acumulación de carga en toda interface de tejidos de resistencia y conductividad diferentes (por ejemplo, cuero cabelludo y cráneo, cráneo y líquido

cefalorraquídeo, líquido cefalorraquídeo y cerebro). La despolarización de neuronas y la generación de un potencial de acción dependen de la diferencia de potencial a través de la membrana axonal o dendrítica. La probabilidad de que un campo inducido active una neurona es una función de la derivada espacial del campo a lo largo de la membrana neuronal. La distinta orientación de las neuronas en la corteza cerebral y sus axones impide una traslación sencilla de las observaciones en conductores homogéneos al volumen de tejido nervioso afectado por la EMT en un cerebro. Así pues, el conocimiento, cuanto con más detalle mejor, de la anatomía de las áreas corticales estimuladas es crítico para una correcta interpretación de los efectos de la EMT. Los dos tipos de bobinas utilizados con mayor frecuencia son la bobina circular y la bobina en forma de 8. El campo eléctrico generado y, por lo tanto, la focalidad y penetración del estímulo, depende de la geometría de la bobina. La estimulación con una bobina en forma de 8 puede aumentar la focalidad de estimulación. Esta configuración consiste en dos bobinas circulares que transportan corrientes en direcciones opuestas, y allí donde las bobinas se unen se produce una suma del campo eléctrico (10).

La presencia, duración e intensidad de los efectos diferidos (off-line) de la EMT y sus bases neurofisiológicas continúan siendo objeto de controversia. Se ha postulado que los efectos duraderos de la EMT diferida se producen gracias a la modificación transitoria de la eficacia sináptica de circuitos específicos a través de su acción sobre la corteza cerebral. Sobre esta base se han trazado analogías con los mecanismos del trastorno depresivo mayor (LTD) y/o potenciación (LTP) sináptica a largo plazo. En apoyo de dicha explicación, se ha podido demostrar recientemente que el efecto del trastorno depresivo mayor de la excitabilidad corticoespinal mediante EMTr a baja frecuencia se ve amplificado en intensidad cuando viene precedido de un tren corto de alta frecuencia. Este fenómeno de priming, también denominado ‘metaplasticidad’, según el cual el nivel de actividad neuronal precedente condiciona la capacidad de subsiguientes cambios plásticos, es una de las características principales de la LTD o LTP in vivo. Hay otros datos (por ejemplo, neurofarmacológicos) que apoyan la noción de que la EMTr realmente induce plasticidad sináptica y procesos de LTP o LTD; sin embargo, correlatos empíricos más directos todavía son necesarios (10).

La seguridad de la EMT está avalada por la larga experiencia derivada de los estudios con estimulación magnética cortical en animales y humanos. La información acumulada desde

1985 sugiere la ausencia de efectos adversos colaterales derivados de la aplicación de pulsos simples en sujetos normales, aunque podría inducir crisis epilépticas en personas con lesiones cerebrales estructurales. Sin embargo, la estimulación magnética transcraneana de pulsos repetidos (EMTr) podría ocasionar cefaleas, cambios temporales del umbral de estimulación auditivo y acúfenos, todos de leve intensidad. Se ha descrito, además, como complicación más relevante, la posibilidad de inducir crisis epilépticas en pacientes con epilepsia e incluso en sujetos normales (menos del 0,1%) (35)

Los principales efectos secundarios reportados por los pacientes son listados a continuación (35):

- Dolor local debido a la estimulación neuromuscular local y del cuero cabelludo. (percibido como parestesias).
- Cefaleas de tensión rápidamente aliviadas con analgésicos comunes.
- Sensación de malestar o eritema local, debido al calor irradiado por la bobina (a los 40°C la estimulación se interrumpe automáticamente).
- Episodios vasovagales. (sincopales).
- Trastornos audiológicos reversibles (artefacto acústico bajo).
- Posibles trastornos cognitivos de muy corta duración e intensidad, dependiendo del área cortical estimulada (percepción, memoria y lenguaje).

Las contraindicaciones para el procedimiento se dividen en Absolutas y relativas, entre las que se encuentran (35):

Absolutas:

- Elementos metálicos endocraneanos y auditivos.
- Hipertensión endocraneana.
- Marcapasos cardíacos.

Relativas:

- Antecedente de reacción adversa a la estimulación magnética transcraneana en el pasado.
- Antecedentes personales de epilepsia.
- Antecedentes familiares de epilepsia.

- Trombosis cerebral.
- Intervención quirúrgica endocraneana.
- Antecedente de cefaleas intensas.
- Embarazo.
- Menores de 18 años.
- Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.

4.4 Evidencia de la efectividad de EMT para tratamiento del trastorno depresivo mayor

Se cuentan con varias revisiones sistemáticas publicadas recientemente. Se encuentra la revisión de Liu publicada en el 2014, el cual incluyó 7 estudios en donde demostró la efectividad de EMT en el manejo del trastorno depresivo mayor como terapia adicional a tratamiento farmacológico en pacientes resistentes al tratamiento obteniendo una tasa de respuesta estadísticamente significativa comparado con EMT simulado de DR 0.29 (IC95% 0.15-0.44) con una I^2 del 51% y con cambios estadísticamente no significativos en la escala de Hamilton DM 0.86 (IC95% 0,57-1,15) I^2 0% (9). El estudio de Gaynes soporta los mismos resultados para pacientes resistentes a tratamiento encontrando diferencias estadísticamente significativas en tasa de respuesta al manejo de trastorno depresivo mayor (RR 3.38 IC95% 2.24- 5.10) y tasas de remisión (RR 5.07 IC95% 2.50 - 10.30) (26).

Otra revisión sistemática fue realizada por Donaldson, enfocándose en medir la eficacia de la EMT en pacientes adolescentes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento farmacológico. Encontraron 7 estudios clínicos, los cuales sugerían respuesta de mantenimiento por 3 años. Los eventos adversos que se reportaban fueron dolor de cabeza, discomfort, episodios aislados de hipomanía y convulsiones. De acuerdo a las conclusiones del autor, la EMT repetitiva fue efectiva y bien tolerada entre los pacientes adolescentes resistentes a tratamiento (24).

Se disponen de otros estudios que evalúan la eficacia de EMT repetitiva para el manejo del trastorno depresivo mayor sin discriminar entre depresión aguda o depresión resistente a tratamiento. El estudio de Berlim, el metanálisis de 29 estudios demostraron diferencias estadísticamente significativas comparada con EMT simulado en cuanto a tasa de respuesta

a manejo del trastorno depresivo mayor (OR 3.3 IC95% 2.35 – 4.64) y tasa de remisión (OR 3.3 IC95% 2.04 – 5.32)(25).

4.5 Escalas de medición de trastorno depresivo

Como se ha expuesto, muchas veces puede resultar difícil hacer un diagnóstico de trastorno depresivo mayor, ya que en este proceso interviene de alguna forma la subjetividad del evaluador, por lo tanto evaluar procesos como la respuesta al tratamiento, la intensidad de los síntomas e incluso la percepción que tiene el paciente de su enfermedad; puede ser un tanto complejo, lo que puede generar sesgos.

Una solución a este problema que se viene utilizando desde hace muchos años, es la estandarización y cuantificación por medio de escalas mediante las cuales se realiza evaluación y seguimiento de los síntomas del paciente.

En el caso de la depresión el instrumento más ampliamente utilizado es la escala de Hamilton – (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)). Es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias (36).

Si bien su versión original constaba de 21 ítems (37), posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems, que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva. Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas como ambulatorios(38).

Cada ítem tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 o de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo:

- No deprimido: 0-7
- Depresión ligera/menor: 8-13
- Depresión moderada: 14-18
- Depresión severa: 19-22
- Depresión muy severa: >23

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se ha definido como respuesta una disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25-49% y una no respuesta como una reducción de menos del 25%. La remisión se ha considerado con una puntuación menor o igual a 7 (39).

Otra escala menos utilizada en investigación pero igualmente útil es el Inventario de Depresión de Beck (BDI). Se trata de un auto informe que proporciona una medida de la presencia y de la gravedad de la depresión en adultos y adolescentes de 13 años o más. Se compone de 21 ítems indicativos de síntomas tales como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso y de culpa, pensamientos o deseos de suicidio, pesimismo, etc. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de los trastornos depresivos recogidos en el DSM-IV y CIE 10 (40).

Cada ítem se responde en una escala de 4 puntos, de 0 a 3, excepto los ítems 16 (cambios en el patrón de sueño) y 18 (cambios en el apetito) que contienen 7 categorías. Si una persona ha elegido varias categorías de respuesta en un ítem, se toma la categoría a la que corresponde la puntuación más alta. Las puntuaciones mínima y máxima en el test son 0 y 63. Se han establecido puntos de corte que permiten clasificar a los evaluados en uno de los siguientes cuatro grupos (40)

- 0-13, mínima depresión
- 14-19, depresión leve
- 20-28, depresión moderada
- 29-63, depresión grave.

Por último existe una escala de fácil aplicación para medir la evolución de los pacientes, la Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, (CGI)), se trata de una

escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal; evalúa dos ítems:

- Gravedad de la enfermedad
- Mejoría Global

Cada ítem se evalúa en una escala de 0 a 7 dependiendo de la intensidad de los síntomas, se puede aplicar regularmente con el fin de evaluar de una manera más objetiva la evolución del paciente.

5. Objetivos

Objetivo general

Determinar la reducción en la severidad del trastorno depresivo mayor en pacientes refractarios y no refractarios a tratamiento farmacológico, posterior a la estimulación magnética transcraneal administrada en monoterapia o tratamiento coadyuvante comparado con terapia farmacológica.

Determinar la frecuencia eventos adversos asociados al uso de estimulación magnética transcraneal administrada en monoterapia o tratamiento coadyuvante en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pacientes refractarios y no refractarios comparado con terapia farmacológica.

Objetivos específicos

Determinar la reducción en la severidad del trastorno depresivo mayor posterior a la administración de estimulación magnética transcraneal en monoterapia o terapia coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario comparando con tratamiento farmacológico.

Determinar la reducción en la severidad del trastorno depresivo mayor posterior a la administración de estimulación magnética transcraneal en monoterapia o terapia coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor no refractario comparando con tratamiento farmacológico.

Evaluar la frecuencia de eventos adversos asociados al uso de la estimulación magnética transcraneal en monoterapia o terapia coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario comparado con tratamiento farmacológico.

Evaluar la frecuencia de eventos adversos asociados al uso de la estimulación magnética transcraneal en monoterapia o terapia coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor no refractario comparado con tratamiento farmacológico.

6. Formulación de hipótesis

Hipótesis nula (Ho): La estimulación magnética transcraneal es igual de eficaz y segura al grupo control en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Hipótesis alterna (Ha): La estimulación magnética transcraneal presenta una eficacia y seguridad diferente al grupo control en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se debe tener en cuenta que la estimulación magnética transcraneal puede ser utilizada en monoterapia o como adyuvante del tratamiento farmacológico y el grupo control debe considerarse como tratamiento farmacoterapéutico.

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de ensayos clínicos. La revisión sistemática estuvo enmarcada en la siguiente pregunta PICOT:

Población

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor refractario o no refractario. El diagnóstico de trastorno depresivo mayor debió ser realizado a través de algún sistema diagnóstico DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder)(41) o ICD-10 (Internacional Classification of Diseases)(42). Se excluyeron pacientes con condiciones médicas concomitantes con trastorno depresivo mayor como enfermedades cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares.

Intervención

Estimulación magnética transcraneal en sus formas: Alta frecuencia, baja frecuencia, pulsos repetitivos, estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral derecha y estimulación en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Se consideraron todas las opciones que consideren los investigadores en los estudios clínicos.

Comparadores

Tratamiento farmacológico bajo dosificación estandarizada. Se consideraron los siguientes tratamientos: SSRIs (Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, paroxetina y escitalopram), SNRI (duloxetina), antidepresivos tricíclicos (imipramina, clormipramina y amitriptilina) IMAO. No se consideraron otros tratamientos farmacológicos como anticonvulsivantes, ansiolíticos o antipsicóticos.

Tipo de desenlaces

Desenlace primario: Tasa de respuesta al tratamiento definido como reducción del 50% o más del puntaje obtenido en la escala de depresión de HAMD al inicio del estudio y hasta 6 semanas posterior a aplicada la estimulación magnética transcraneal.

Desenlaces secundarios:

1. Tasas de remisión, entendiéndose como remisión el obtener un puntaje menor a 7 en la escala de HAMD.
2. Media de disminución en la escala de HAMD durante el seguimiento
3. Media de disminución en la escala CGI-S durante el seguimiento
4. Media de disminución de la escala BDI durante el seguimiento.
5. Número de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso
6. Número de pacientes que abandonaron por eventos adversos
7. Número de pacientes que abandonaron por no respuesta
8. Calidad de vida medida a través de la Escala SF-36, HoNOA y WHO-QOL
9. Funcionamiento social. Evaluado a través los puntajes obtenidos por la evaluación global del funcionamiento.
10. Número de pacientes que descontinuaron por ineficacia o evento adverso.

Tipos de estudios

Se consideraron estudios clínicos aleatorizados.

7.2 Criterios de selección

Los estudios seleccionados debieron cumplir los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años que cumplan con los criterios DSM IV para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor.
2. Pacientes con trastorno depresivo mayor refractario y no refractario
3. Estudios que midan los desenlaces mencionados en la sección 7.1.
4. Estudios que evalúen las intervenciones y comparaciones mencionadas en la sección 7.1.

Criterios de exclusión:

1. Estudios que involucren tratamientos en trastorno psicótico o algún otro desorden psiquiátrico.
2. Pacientes que se limiten a población anciana.

3. Pacientes con trastorno bipolar.

Los anteriores grupos de pacientes fueron excluidos porque debido a su condición médica, el tipo depresión o la severidad de la misma que presenten pueden alterar los resultados de eficacia de las intervenciones.

7.3 Método de búsqueda para identificación de estudios

La búsqueda electrónica se realizó a través de las bases de datos Medline, Embase y Cochrane library.

Se usaron términos MeSH, Emtree dentro de los términos de búsqueda disponibles sobre depresión, desorden afectivo, desorden depresivo, rTMS, transcraneal magnetic stimulation y sus términos relacionados.

7.4 Definición y operacionalización de variables.

Las variables a tener en cuenta fueron:

1. Diferencia del puntaje en las escalas de depresión. Se extrajeron los cambios en las escalas de depresión HAMD al inicio y hasta 6 semanas posterior a la administración de electroestimulación. Variable continua.
2. Reducción de puntaje en el grado de severidad. Se extrajeron los cambios en las escalas de depresión CGI-S. Variable continua.
3. Calidad de vida. Se extrajeron del reporte en los estudios clínicos que fueron medidas a través de la escalas SF-36, HoNOA y WHO-QOL. Variable continua.
4. Funcionamiento social. Evaluado a través los puntajes obtenidos por la evaluación global del funcionamiento. Variable continua.
5. Número de pacientes que descontinuaron por ineficacia o evento adverso. Se extrajeron el número de abandonos en los estudios clínicos. Variable dicotómica.
6. Tasa de respuesta. Se extrajeron el número de pacientes que respondieron al tratamiento definido como disminución igual o mayor al 50% de la reducción en la severidad de depresión. Variable dicotómica.
7. Remisión. Se extrajeron el número de pacientes que alcanzan remisión definido como aquellos que alcancen 7 o menos en la escala de HAM de 17 ítems o 10 en la de 21

ítems. Para MADRS, remisión es definida cuando se alcanza mediciones igual o menores de 8. Variable dicotómica.

8. Número de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso. Se extrajeron el número de pacientes que experimenten eventos adversos no serios y serios. Variable dicotómica.

7.5 Colección de datos y análisis

7.5.1 Selección de los estudios

Dos revisores (AR y JM) en forma independiente evaluaron los títulos y resúmenes encontrados en la búsqueda generando una lista preliminar. Los artículos candidatos fueron revisados en texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión por los mismos revisores en forma independiente. En caso de desacuerdo entre los revisores, la decisión final se realizó por consenso.

7.5.2 Extracción de datos y administración

Dos revisores (AR y JM) en forma independiente extrajeron los datos de los estudios incluidos. Se realizó una comparación entre los dos revisores. Los desacuerdos se discutieron entre los revisores. De los estudios seleccionados se extrajo la siguiente información:

- Título, autor, año y objetivo.
- Características de los pacientes (Edad, género, puntaje de HAM-D, puntaje de MADRS, severidad de la enfermedad, historia de tratamiento con antidepresivos, país de origen).
- Descripción de tipo de rTMS
- Desenlaces son número de pacientes que siguen en remisión, puntajes de HAM-D calidad de vida de escalas, puntaje de funcionalidad social, puntaje de la severidad de la enfermedad (SGI-S), puntaje de inventario de depresión de Beck, número de pacientes que abandonaron, número de pacientes que abandonaron por eventos adversos, número de pacientes que abandonaron por eficacia, número de pacientes con eventos adversos, número de pacientes con eventos adversos que se consideraron anteriormente.

7.5.3 Evaluación de la calidad

Los autores (AR y JM) calificaron el riesgo de sesgo de los estudios clínicos seleccionados a través de los parámetros establecidos por Cochrane utilizando el software RevMan versión 5.3. Los parámetros de Cochrane consideran evaluar la aleatorización, cegamiento, desenlaces incompletos, reporte selectivo u otro tipo de fuente de sesgo. Las categorías que se consideraron en este programa de acuerdo al sesgo son bajo riesgo, alto riesgo o no claro riesgo de sesgo.

7.5.4 Análisis de datos

Se realizaron dos tipos de análisis dependiendo del tipo de evidencia disponible. Con la disponibilidad de estudios de comparación cabeza – cabeza entre las diferentes alternativas disponibles y la estimulación magnética transcraneal. Sin embargo, en caso de no disponer de estudios cabeza-cabeza y se dispusiera de un comparador común se realizó un análisis de comparaciones indirectas. Si no se pudiese realizar ningún tipo de los análisis planteados por motivos metodológicos como diferencia en las poblaciones, intervenciones o tipo de tratamiento de la estimulación magnética intracraneal, se presentaría un resumen de los estudios.

En el caso de datos sesgados o no cuantitativos se presentaron descriptivamente. Todos los análisis se realizaron por intención a tratar en donde se consideraron todos los pacientes que fueron aleatorizados.

Para datos dicotómicos, se calculará OR o RR con su respectivo intervalo de confianza del 95%. En caso de datos continuos, se estimaron las diferencias de medias igualmente con el intervalo de confianza.

Meta-análisis

Debido a que se está hablando de una patología que se presenta en una población con varias características, se evaluaron las características de la población con la ayuda de los expertos si convenía realizar el meta-análisis de las intervenciones similares.

La síntesis de los datos se realizó a través del software de Revman para realizar el meta-análisis. Para datos dicotómicos se utilizó el método de Mantel-Haenszel de efectos fijos en

caso que no haya heterogeneidad o casos aleatorios si se presenta este factor. Para datos continuos, el método de meta-análisis de inverso de la varianza de efectos fijos o aleatorios según el comportamiento de la heterogeneidad (43).

Heterogeneidad

En el meta-análisis, para medir la heterogeneidad se realizaron dos pruebas estadísticas, el Chi cuadrado y el Estadístico I^2 , teniendo en cuenta los puntos de corte de la colaboración Cochrane (43). Si se encuentra que el estadístico está por encima de 40%, se verificó el resultado inicialmente, para posteriormente explorar cual es la causa de la heterogeneidad evaluando las características de los estudios clínicos y características de las intervenciones utilizadas. Se realizó un análisis de subgrupos.

Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis por subgrupos teniendo en cuenta los siguientes factores:

- Trastorno depresivo mayor refractario.
- Trastorno depresivo mayor no refractario.

7.6 Aspectos éticos de la investigación

El presente trabajo se efectuó de conformidad con las normas éticas establecidas por el comité responsable de experimentación humana y con la declaración de Helsinki. Se tuvieron en cuenta la resolución No 008430 de 1993 sobre la investigación en los seres humanos, según la cual este estudio se clasifica como estudio sin riesgo debido es un estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

El presente estudio se limitó a la extracción de datos de previos estudios clínicos publicados que cumplieron con los criterios éticos internacionales.

7.7 Cronograma

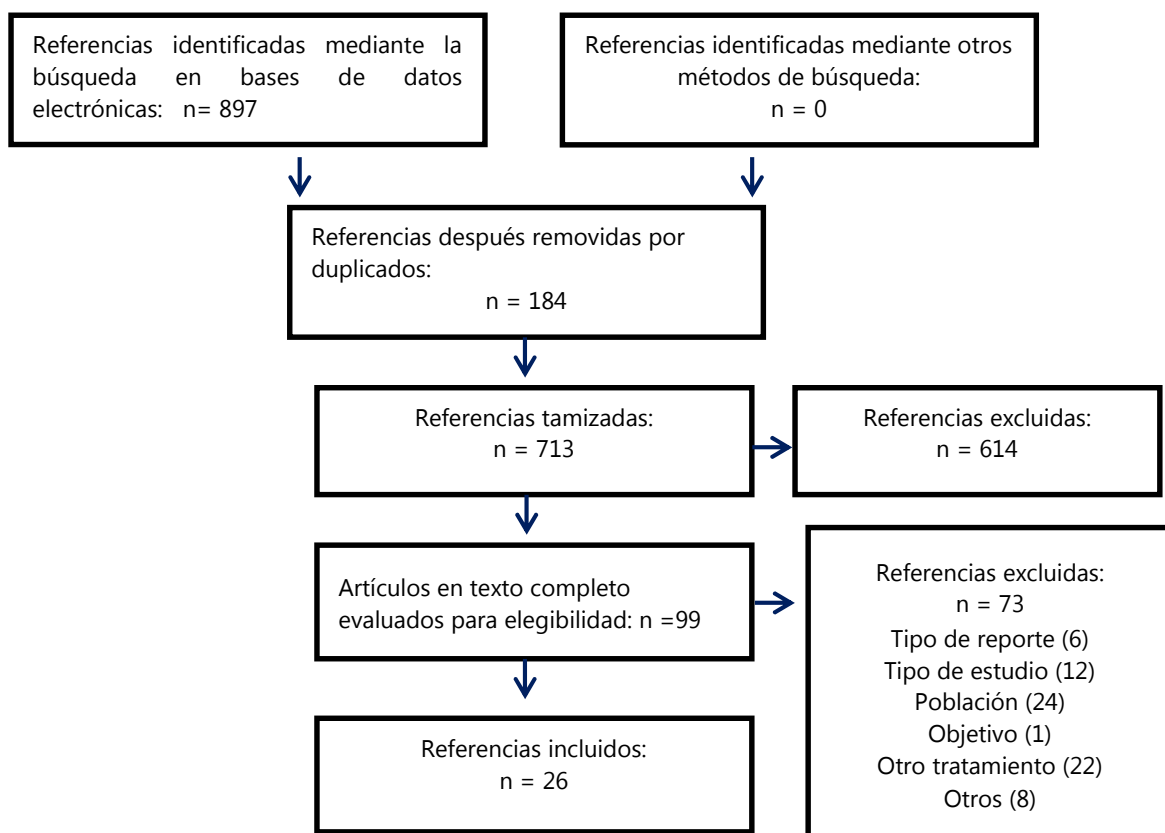
De acuerdo a la metodología descrita anteriormente, se siguió el siguiente cronograma.

Actividades	Tiempo (Semanas)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Elaboración de pregunta PICOT	■														
Validación de pregunta PICOT	■														
Elaboración de estrategia de búsqueda		■													
Busqueda de artículos			■	■											
Selección de estudios			■	■											
Calificación de estudios					■	■	■	■							
Extracción de datos									■	■	■				
Análisis de la información												■	■		
Elaboración de informe														■	■

8. Resultados

La búsqueda realizada encontró 893 referencias de las cuales 99 fueron revisadas en texto completo para verificación de los criterios de inclusión. Solamente 26 cumplieron con los criterios de inclusión.

Figura 1. Diagrama prisma de búsqueda de estudios clínicos



8.1 Descripción de los estudios incluidos

De los 26 estudios encontrados, 14 estudios clínicos reclutaron pacientes con trastorno depresivo mayor no refractario y 12 estudios en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario. Generalmente el criterio de trastorno depresivo mayor se realizó con los criterios del DSM IV. La medición en la severidad del trastorno depresivo mayor fue realizada principalmente con HAMD 17 (10 estudios) o HAM 21 (10 estudios). Solamente dos estudios reportaron utilizar la escala Montgomery (Tabla 1). Solamente 11 estudios reportaron datos de SGI y ninguno reportó resultados en calidad de vida.

Respecto al tiempo de seguimiento se presenta un rango entre 2 a 14 semanas siendo más frecuente seguimientos de 4 semanas. El tamaño de muestra en estos estudios tuvo un rango entre 12 y 170 pacientes, con un promedio de 56 pacientes (Tabla 1).

En las comparaciones realizadas en los estudios clínicos, se encontraron 23 estudios que utilizaban la EMT como un coadyuvante a la terapia actual que tenía el paciente (17 estudios) o frente a una terapia farmacológica específica (6 estudios). Los tres estudios restantes, comparaban EMT con tratamientos farmacológicos específicos (Venlafaxina y Clomipramina) (Tabla 2).

En cuanto a las características de los pacientes reclutados en los estudios el promedio de las edades se encuentran en un rango entre 31 – 65 años. Solamente los estudios de Huang y Rumi reportaron edades promedios inferiores a 40 años (44,45) y los estudios de Padberg, Mosimann y Chistyakov presentaron edades promedio superiores al 60 años (46–48). El porcentaje de mujeres se presentó en un rango entre el 20% - 90%, con un promedio del 60%. Los puntajes de HAMD se reportaron entre un rango entre 18-33.7 con un promedio de 26,03 (Tabla 2).

Entre los 36 tratamientos con EMT reportados en los estudios incluidos, la intensidad de la estimulación varió entre 80% a 120% del umbral motor, siendo en menor frecuencia 120% y mayor frecuencia 110%. Sin embargo las diferencias son mínimas entre las diferentes intensidades estudiadas. Por otro lado, el 68,6% de los grupos estudiados fueron estimulados en lado izquierdo, 20% en el lado derecho y 11,4% en el lado bilateral. Respecto a la frecuencia el 33% utilizaron frecuencias menores a 5 Hz, 39% frecuencias entre 5-15 Hz y 28% frecuencias mayores a 15 Hz. Generalmente, los pacientes estimulados en el lado derecho fueron estimulados con estimulaciones inferiores a 5 Hz (Tabla 3).

Tabla 1. Descripción de los estudios clínicos incluidos

Autor	Año	Diagnóstico depresión	Tiempo del estudio	Versión del HAMD	Depresión refractaria	Número de pacientes	Comparaciones	Adyuvante
Aguirre (49)	2011	DSM IV	8 semanas	HAMD 17	No	34	110% MT dr-CPFDL 1Hz/Placebo	Si
Bakim (50)	2012	DSM IV	6 semanas	HAMD 17	Si	35	80% MT iz-CPFDL 20 Hz/110% MT iz-CPFDL 20 Hz/Placebo	Si
Bares (51)	2009	DSM IV	4 semanas	MADRS	Si	60	100% MT dr-CPFDL 1Hz/Venlafaxina	No
Bretlau (52)	2008	DSM IV	12 semanas	HAMD 17	Si	45	90% MT iz-CPFDL 8Hz+ Escitalopram/Escitalopram	Si
Brunelin (53)	2014	DSM IV	6 semanas	HAMD 17	Si	170	120% MT iz-CPFDL 1Hz/120% MT iz-CPFDL + Venlafaxina/Placebo+Venlafaxina	No
Chen (54)	2013	DSM IV	4 semanas	HAMD 17	Si	21	90% MT dr-CPFDL 20 Hz/Placebo	Si
Chistyakov (48)	1999	DSM IV	2 semanas	HAMD no especificado	No	59	110% MT iz-CPFDL 3 Hz/110 % dr-CPFDL 3Hz/100% MT iz-CPFDL 10 Hz/Clomipramina	No
Garcia Toro (55)	2001	DSM IV	4 semanas	HAMD 21	No	28	90% iz-CPFDL 20 Hz + Sertralina/Sertralina	Si
Garcia Toro (56)	2001 b	DSM IV	4 semanas	HAMD 21	Si	35	90% iz-CPFDL 20 Hz/Placebo	Si
Hausmann (57)	2004	DSM IV	4 semanas	HAMD 21	No	38	100% iz-CPFDL 20 Hz/Tt1+120% MT iz-CPFDL 1 Hz/Placebo	Si
Huang (44)	2012	DSM IV	4 semanas	HAMD 17	No	56	90% iz-CPFDL 10 Hz+Citalopram/Citalopram	Si
Jin (58)	2014	DSM IV	4 semanas	HAMD 17	No	45	sTMS region frontal 8-13 hz/Placebo	Si
Kauffmann (59)	2004	DSM IV	2 semanas	HAMD 21	Si	12	10% MT dr-CPFDL 1 Hz/Placebo	Si
Koerselman (60)	2004	DSM IV	14 semanas	HAMD 17	No	52	80% iz-CPFDL 20 Hz/Placebo	Si
Mosimann (47)	2004	DSM IV	2 semanas	HAMD 21	Si	24	MT ajustado iz-CPFDL 20 Hz/Placebo	Si

Autor	Año	Diagnóstico depresión	Tiempo del estudio	Versión del HAMD	Depresión refractaria	Número de pacientes	Comparaciones	Adyuvante
Padberg (46)	2002	DSM IV	2 semanas	HAMD 21	Si	30	100% MT iz-CPFDL 10 Hz/90% iz-CPFDL 10 Hz/Placebo	Si
Pallanti (61)	2010	DSM IV	3 semanas	HAMD no especificado	Si	60	110% Potencia dr-CPFDL 1 Hz/110% bi-CPFDL 1Hz-10hz/Placebo	Si
Plewnia (62)	2013	DSM IV	6 semanas	HAMD no especificado	No	32	80% iTBS iz-CPFDL y cTBS dr-CPFDL 50 Hz/Placebo	Si
Poulet (63)	2014	DSM IV	6 semanas	MADRS	No	19	80% Potencia iz-CPFDL 10 Hz + Paroxetina/Paroxetina	Si
Prasser (64)	2015	ICD 10	3 semanas de tratamiento , seguimiento o 11 semanas	HAMD 21	No	56	110% bi-CPFDL 1Hz- 10 Hz/80% TBS iz-CPFDL/Placebo	Si
Rossini (65)	2005	DSM IV	5 semanas	HAMD 21	No	99	100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Escitalopram/100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Venlafaxina/100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+Sertralina/Escitalopram/Venlafaxina/Sertralina	Si
Rossini (66)	2005 b	DSM IV	5 semanas	HAMD 21	Si	54	80% Potencia iz-CPFDL 15 Hz/100% iz-CPFDL 15 Hz/Placebo	Si
Rumi (45)	2005	DSM IV	4 semanas	HAMD 17	No	46	120% iz-CPFDL 5 Hz + Amitriptilina/Amitriptilina	Si
Ulrich (67)	2002	DSM IV	3 semanas	HAMD 21	No	43	110% iz-CPFDL 30 Hz/Placebo	Si
Zheng (68)	2013	DSM IV	10 semanas	HAMD 24	No	159	90% bi-CPFDL 1Hz-20Hz/Placebo	Si
Karamustaf alioglu (69)	2010	DSM IV	6 semanas	HAMD 17	Si	35	80% iz-CPFDL 20Hz/Placebo	Si

HAMD: Escala de depresión Hamilton; dr-CPRDL Cortex prefrontal dorsolateral derecha; iz-CPRDL Cortex prefrontal dorsolateral izquierda; bi-CPRDL Cortex prefrontal dorsolateral bilateral

Tabla 2. Descripción de la población recolectada en los estudios incluidos

Autor	Año	Comparaciones	Tratamiento farmacológico	Numero pacientes	Edad (DE)	% Mujeres	Duración de la enfermedad (Años) (SD)	Puntaje HAM (DE)	Puntaje BDI (DE)	Puntaje CGI (DE)
Aguirre	2011	110% MT dr-CPFDL 1Hz	Continuación tratamiento	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	15	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Baskim	2012	80% MT iz-CPFDL 20 Hz	Continuación tratamiento	12	38.75 (9.96)	83,3	NR	23.08 (3.63)	NR	NR
		110% MT iz-CPFDL 20 Hz	Continuación tratamiento	11	43.09 (8.18)	90.9	NR	24.09 (2.77)	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	12	44.41 (10.22)	91,7	NR	25.58 (3.82)	NR	NR
Bares	2009	100% MT dr-CPFDL 1Hz	Ninguno	27	45.4 (11.7)	81,5	7.7 (9.05)	NR	20.3 (7.5)	4.3 (0.6)
		Venlafaxina	Venlafaxina ER (150 mg - 375 mg día)	31	44.2 (11.6)	77.4	7.18 (8.39)	NR	18.5 (7.5)	4.3 (0.5)
Bretlau	2008	90% MT iz-CPFDL 8Hz	Escitalopram (10-20 mg/día)	22	53.1 (10.1)	68,18	16 (13.16)	25.3 (3)	33.5 (5.1)	NR
		Escitalopram	Escitalopram (10-20 mg/día)	23	57.8 (10)	56.5	18.2 (14.96)	24.7 (3.2)	34 (5.6)	NR
Brunelin	2014	120% MT iz-CPFDL 1Hz	Ninguno	54	53.3 (11.3)	62.9	16.2 (11.3)	25.8 (3.6)	21.4	NR
		120% MT iz-CPFDL	Venlafaxina ER (150 -225 mg/día)	50	54.2 (11.9)	68	17.3 (12.1)	26.1 (3.9)	20.8	NR
		Placebo	Venlafaxina ER (150 -225 mg/día)	51	56.2 (9.9)	68.6	20.5 (11.2)	25.8 (3.4)	20.7	NR
Chen	2013	90% MT dr-CPFDL 20 Hz	Continuación tratamiento	10	44.1 (4.4)	70	NR	23.5 (1.9)	31.4 (4.5)	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	10	47.3 (3.5)	40	NR	24.9 (1.9)	37.8 (2.4)	NR
Chistyakov	1999	110% MT iz-CPFDL 3 Hz	Ninguno	12	57.4 (12.9)	84.4	10.1 (9.8)	24.4 (5.4)	NR	NR

Autor	Año	Comparaciones	Tratamiento farmacológico	Numero pacientes	Edad (DE)	% Mujeres	Duración de la enfermedad (Años) (SD)	Puntaje HAM (DE)	Puntaje BDI (DE)	Puntaje CGI (DE)
		110 % dr-CPFDL 3Hz	Ninguno	12	61.6 (8.7)	75%	14.3 (12.8)	26.8 (6.7)	NR	NR
		100% MT iz-CPFDL 10 Hz	Ninguno	10	59.3 (19.3)	50	16.3 (18.7)	27.3 (27.3)	NR	NR
		100% MT der-CPFDL 10 Hz	Ninguno	9	61.6 (22)	66.6	16.6 (10.9)	26.5 (3)	NR	NR
		Clomipramina	Clomipramina (150 mg/día)	16	61.6 (13.8)	87.5	20.7 (20.3)	26 (5)	NR	NR
Garcia Toro	2001	90% iz-CPFDL 20 Hz	Sertralina (50 mg/día)	11	43.2 (13.1)	54.5	NR	25.9 (6.4)	27.09 (8.5)	5 (0.9)
		Sertralina	Sertralina (50 mg/día)	11	45 (18.3)	54.5	NR	26.6 (6.4)	23.18 (6.9)	4.3 (1.1)
Garcia Toro	2001b	90% iz-CPFDL 20 Hz	Continuación tratamiento	17	51.5 (15.9)	41.2	NR	27.11 (6.6)	27 (9.05)	4.76 (1.34)
		Placebo	Continuación tratamiento	18	50 (11)	44.40%	NR	25.6 (4.92)	26.38 (5.6)	4.88 (1.02)
Hausmann	2004	100% iz-CPFDL 20 Hz	Continuación tratamiento	12	47.33 (13.34)	50	NR	32.3 (5.9)	32 (10.4)	NR
		Tt1+120% MT iz-CPFDL 1 Hz	Continuación tratamiento	13	45.23 (11.95)	61.5	NR	32.3 (5.9)	32 (10.4)	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	13	47 (11.31)	60.5	NR	33.7 (3.7)	31.2 (11.8)	NR
Huang	2012	90% iz-CPFDL 10 Hz	Citalopram (20 - 40 mg/día)	28	32.77 (7.28)	67.8	NR	22.71 (2.27)	NR	NR
		Citalopram	Citalopram (20 - 40 mg/día)	28	31.35 (7.39)	71.4	NR	22.5 (2.71)	NR	NR
Jin	2014	sTMS region frontal 8-13 hz	Continuación tratamiento	29	42.5 (15)	55.17	0.92 (0.8)	21.3 (4)	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	16	46.3 (12.7)	56.2	1.13 (0.95)	19.4 (4.1)	NR	NR
Kauffman	2004	10% MT dr-CPFDL 1 Hz	Continuación tratamiento	7	NR	NR	NR	22 (3)	NR	NR

Autor	Año	Comparaciones	Tratamiento farmacológico	Numero pacientes	Edad (DE)	% Mujeres	Duración de la enfermedad (Años) (SD)	Puntaje HAM (DE)	Puntaje BDI (DE)	Puntaje CGI (DE)
		Placebo	Continuación tratamiento	5	NR	NR	NR	18 (3)	NR	NR
Koerselman	2004	80% iz-CPFDL 20 Hz	Continuación tratamiento	26	51 (15.4)	46.15	NR	25.6 (4.33)	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	26	52 (13.2)	65.38	NR	25.9 (5.59)	NR	NR
Mosimann	2004	MT ajustado iz-CPFDL 20 Hz	Continuación tratamiento	15	60 (13.4)	33.3	NR	28.5 (4.6)	29.9 (9.1)	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	9	64.6 (13)	44.4	NR	24.5 (7.3)	28.1 (10.7)	NR
Padberg	2002	100% MT iz-CPFDL 10 Hz	Continuación tratamiento	10	62.1 (4.6)	40	NR	23.6 (1.9)	NR	NR
		90% iz-CPFDL 10 Hz	Continuación tratamiento	10	60.3 (4.1)	30	NR	21.9 (1.8)	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	10	52.7 (5.7)	20	NR	24.4 (2.1)	NR	NR
Pallanti	2010	110% Potencia dr-CPFDL 1 Hz	Continuación tratamiento	20	51.2 (12.5)	60	14.85 (7.05)	27.95 (5.89)	NR	NR
		110% bi-CPFDL 1Hz-10hz	Continuación tratamiento	20	47.6 (12.33)	55	16.1 (9.66)	28.75 (6.01)	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	20	47.85 (9.12)	40	17.85 (6.71)	29.05 (3.54)	NR	NR
Plewnia	2013	80% iTBS iz-CPFDL y cTBS dr-CPFDL 50 Hz	Continuación tratamiento	16	46.9 (13.20)	50	NR	23.6 (5.3)	29.9 (9.3)	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	16	49 (13.6)	75	NR	22.2 (5.9)	30.9 (6.7)	NR
Poulet	2014	80% Potencia iz-CPFDL 10 Hz	Paroxetina (20 mg/día)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Paroxetina	Paroxetina (20 mg/día)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Autor	Año	Comparaciones	Tratamiento farmacológico	Numero pacientes	Edad (DE)	% Mujeres	Duración de la enfermedad (Años) (SD)	Puntaje HAM (DE)	Puntaje BDI (DE)	Puntaje CGI (DE)
Prasser	2015	110% bi-CPFDL 1Hz- 10 Hz	Continuación tratamiento	17	50.4 (9.9)	47	NR	25 (4.4)	21.6 (9.8)	4.6 (0.8)
		80% TBS iz-CPFDL	Continuación tratamiento	20	48.2 (10.9)	50	NR	27.4 (6.5)	23.7 (12.7)	4.7 (0.7)
		Placebo	Continuación tratamiento	17	42.6 (12.4)	52.9	NR	25.3 (5.4)	26.5 (9.1)	4.7 (0.6)
Rossini	2005	100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz	Escitalopram (10 -15 mg/día)	17	48.2 (12.4)	64.7	NR	25.3 (3.6)	NR	5 (0.7)
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz	Venlafaxina (150 - 225 mg/día)	17	48.6 (15.6)	82.35	NR	25.7 (3.5)	NR	4.7 (0.7)
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz	Sertralina (100 - 150 mg/día)	16	48.6 (13.9)	87.5	NR	24.2 (3.4)	NR	5.1 (0.6)
		Escitalopram	Escitalopram (10 -15 mg/día)	17	42.2 (11.5)	76.5	NR	25.1(2.7)	NR	5 (0.7)
		Venlafaxina	Venlafaxina (150 - 225 mg/día)	16	49.1 (14)	87.5	NR	25.3 (3.5)	NR	5 (0.6)
		Sertralina	Sertralina (100 - 150 mg/día)	16	48.3 (10)	81.2	NR	24.9 (3.2)	NR	4.9 (0.6)
Rossini	2005b	80% Potencia iz-CPFDL 15 Hz	Continuación tratamiento	19	54 (11.2)	78.9	NR	28.6 (2.7)	NR	4.9 (0.87)
		100% iz-CPFDL 15 Hz	Continuación tratamiento	18	57.4 (8.7)	66.6	NR	28.8 (3.1)	NR	4.9 (0.75)
		Placebo	Continuación tratamiento	17	56.3 (12.6)	64.7	NR	28.7 (2.1)	NR	5 (0.73)
Rumi	2005	120% iz-CPFDL 5 Hz	Amitriptilina (80 - 130 mg /día)	22	39.3 (12.8)	86.4	NR	29.71 (6.4)	NR	4.6 (0.92)
		Amitriptilina	Amitriptilina (80 - 130 mg /día)	24	38.9 (8.8)	83.3	NR	30.9 (5.4)	NR	4.14 (0.39)
Ulrich	2002	110% iz-CPFDL 30 Hz	Continuación tratamiento	22	56.9 (10.2)	68.2	6.9 (3.4)	30.4 (4.8)	32 (11.9)	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	21	54.1 (7.8)	57.1	6.4 (6)	28.2 (3.9)	29 (9.6)	NR

Autor	Año	Comparaciones	Tratamiento farmacológico	Numero pacientes	Edad (DE)	% Mujeres	Duración de la enfermedad (Años) (SD)	Puntaje HAM (DE)	Puntaje BDI (DE)	Puntaje CGI (DE)
Zheng	2013	90% bi-CPFDL 1Hz-20Hz	Continuación tratamiento	75	NR	76	NR	30.09 (9.03)	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	84	NR	70	NR	31.05 (9.15)	NR	NR
Karamustafalioglu	2010	80% iz-CPFDL 20Hz	Continuación tratamiento	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Placebo	Continuación tratamiento	11	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Tabla 3. Descripción de las características de Estimulación Magnética transcraneal (EMT) en los estudios clínicos incluidos.

Autor	Año	Intensidad (%)	Localización de CPFDL	Frecuencia (Hz)
Aguirre	2011	110	Derecho	1
Baskim	2012	80	Izquierdo	20
		110	Izquierdo	20
Bares	2009	100	Derecho	1
Bretlau	2008	90	Izquierdo	8
Brunelli	2014	120	Izquierdo	1
		120	Izquierdo	
Chen	2013	90	Derecho	20
Chistyakov	1999	110	Izquierdo	3
		110	Derecho	3
		100	Izquierdo	10
		100	Derecho	10
Garcia Toro	2001	90	Izquierdo	20
Garcia Toro	2001b	90	Izquierdo	20
Hausmann	2004	100	Izquierdo	20
		120	Izquierdo	1
Huang	2012	90	Izquierdo	10
Jin	2014			8-13
Kauffmann	2004	10	Derecho	1
Koerselman	2004	80	Izquierdo	20
Mosimann	2004		Izquierdo	20
Padberg	2002	100	Izquierdo	10
		90	Izquierdo	10
Pallanti	2010	110	Derecho	1
		110	Bilateral	1-10
Plewnia	2013	80	Bilateral	
Poulet	2014	80	Izquierdo	10
Prasser	2015	110	Bilateral	1-10
		80	Izquierdo	
Rossini	2005	100	Izquierdo	15
Rossini	2005b	80	Izquierdo	15
		100	Izquierdo	15
Rumi	2005	120	Izquierdo	5
Ulrich	2002	110	Izquierdo	30
Zheng	2013	90	Bilateral	1-10
Karamustafalioglu	2010	80	Izquierdo	20

8.2 Calidad de los estudios incluidos

Se utilizaron los criterios Cochrane para evaluar la calidad de los estudios clínicos. Sin embargo, por la información reportada por los estudios clínicos fue difícil calificar la calidad de los estudios clínicos.

La mayoría de los estudios fueron aleatorizados, pero la descripción del proceso de aleatorización no fue reportada en los estudios, a excepción de 9 estudios (Bares 2009, Bakim 2012, Brunelin 2014, Jin 2014, Pallanti 2010, Plewnia 2014, Rossini 2005, Rossini 2005b y Rumi 2005). Por lo tanto, solamente estos últimos presentaron bajo riesgo de sesgo y en los otros no poder calificar si el proceso de aleatorización fue adecuado.

Por otro lado, el ocultamiento de la aleatorización no fue descrito en ningún artículo. Solamente 3 estudios por el sistema utilizado para la aleatorización descrito permitía adecuado ocultamiento (Brunelin 2014, Pallanti 2010 y Rumi 2005). Y 5 estudios no presentaban adecuado ocultamiento o permitiría afectar la aleatorización (García Toro 2001, Jin 2014, Plewnia 2013, Rossini 2005 y Rossini 2005b).

En cuanto al cegamiento, la mayoría de los estudios aseguraron el cegamiento de los pacientes a través de simulaciones de EMT y tabletas placebo. En el caso de cegamiento de los evaluadores, la mayoría de los estudios lo realizó pero no hubo suficiente información para evaluar si el cegamiento se mantenía a lo largo del estudio. Nueve estudios presentaron bajo riesgo de sesgo en el cegamiento de los evaluadores (Bares 2009, Brunelin 2014, Garcia Toro 2001, Garcia Toro 2001b, Padberg 2012, Pallanti 2010, Plewnia 2013, Rossini 2005 y Rossini 2005b).

El riesgo al sesgo de desgaste (Attrition bias) fue bajo en la mayoría de los estudios por pocas pérdidas de pacientes durante el estudio y ser balanceado entre los brazos. Solamente el estudio de Plewnia 2013, presentó alto riesgo de sesgo por la alta proporción de pérdidas.

Diez estudios (Chen 2013, Garcia Toro 2001, Garcia Toro 2001b, Hausmann 2004, Kaufmann 2004, Mosimann 2004, Padberg 2002, Plewnia 2013 y Poulet 2014) presentaron alto riesgo de sesgo diferentes a los evaluados por ser estudios con tamaño de muestra muy

pequeños y la selección de pacientes con depresión que no tuvieron el tiempo suficiente para evaluar el tratamiento con que venían siendo tratados.

Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

	Generación de secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y el personal	Cegamiento de la evaluación de desenlaces	Datos incompletos de los desenlaces	Reportes selectivos	Otros sesgos
Aguirre 2011	?	?	+	+	+	?	+
Bakim 2012	+	?	+	?	+	?	+
Bares 2009	+	?	+	+	+	?	+
Bretlau 2008	?	?	+	?	+	?	?
Brunelin 2014	+	+	+	+	+	?	+
Chen 2013	?	?	?	?	+	?	+
Chistyakov 1999	?	?	+	?	+	?	?
Garcia Toro 2001	?	?	+	+	+	?	+
Garcia Toro 2001b	+	+	+	+	+	?	+
Hausmann 2004	?	?	+	?	+	?	+
Huang 2012	?	?	+	?	+	?	+
Jin 2014	+	+	+	?	?	?	+
Karamustafalioglu 2010	?	?	?	?	?	?	?
Kaufmann 2004	?	?	+	?	+	?	+
Mosimann 2004	?	?	+	+	+	?	+
Padberg 2002	?	?	+	+	+	?	+
Pallanti 2010	+	+	+	+	+	?	+
Plewnia 2013	+	+	+	+	+	?	+
Poulet 2014	?	?	+	?	+	?	+
Prasser 2015	?	?	+	+	+	?	?
Rossini 2005	+	+	+	+	+	?	+
Rossini 2005b	+	+	+	+	+	?	+
Rumi 2005	+	+	+	?	+	?	+
Ulrich 2002	?	?	+	?	+	?	+
Zheng 2013	?	?	+	?	?	?	?

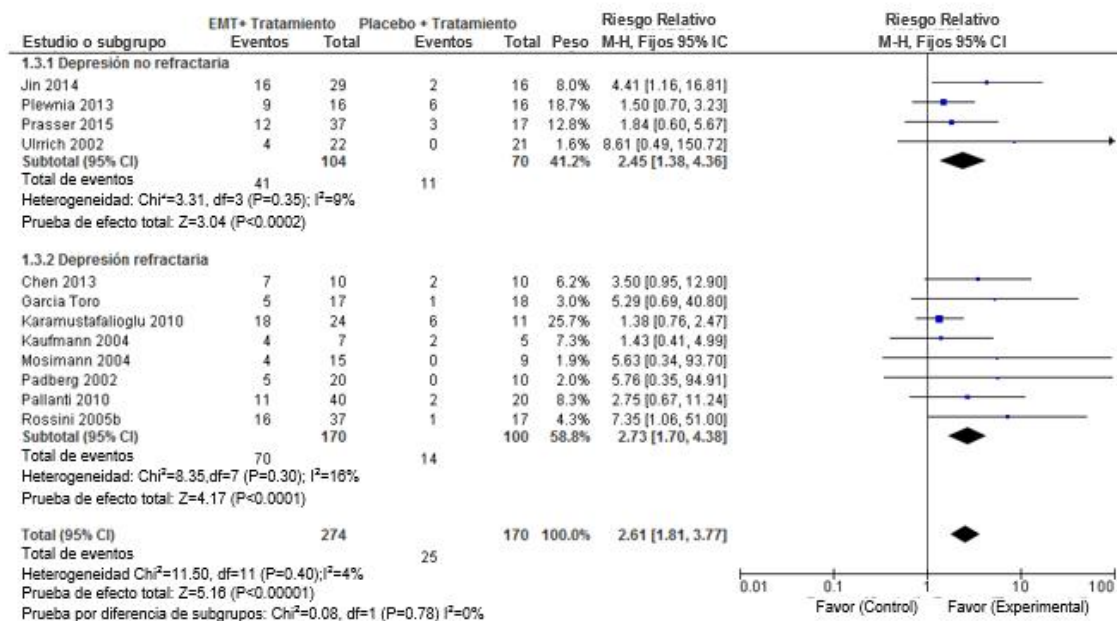
8.3 Resultados de eficacia

8.3.1 Proporción de pacientes con respuesta

De acuerdo a la información disponible en los estudios incluidos, cuando la EMT es utilizada como adyuvante a las terapias que tenían los pacientes, se obtuvo que hay 2,61 veces mayor probabilidad de obtener respuesta cuando se adiciona la EMT a la terapia, comparado con no hacerlo (RR 2.61 IC95% 1.81-3.77). Si se incluyen solamente los estudios con pacientes con diagnóstico depresión no refractaria se obtiene un RR de 2.45 (IC95% 1.38-4.36) y para los estudios con pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor refractario el RR aumenta a 2.73 (IC 95% 1.70-4.38) (figura 3).

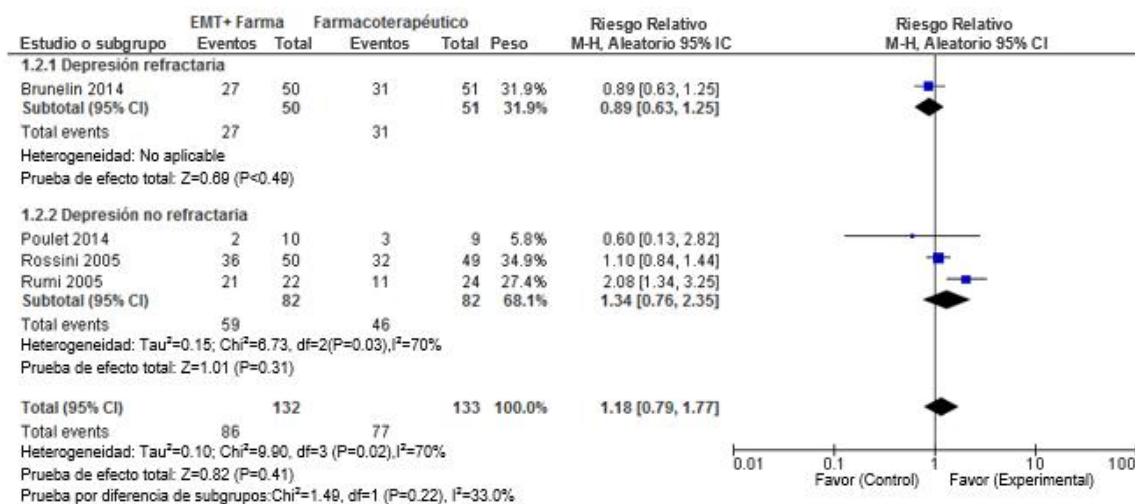
Adicionalmente, en este meta-análisis los estudios presentan una heterogeneidad inferior al 9%, dando mayor consistencia entre los estudios obtenidos. Los estudios que tuvieron mayor pesos en estos análisis fueron Plewnia (62), Prasser (64) y Karamustafailoglu(69).

Figura 3. Meta-análisis en el desenlace de pacientes que presentaron respuesta cuando la EMT es utilizada como coadyuvante al tratamiento actual.



En el caso que la EMT es utilizada como adyuvante a tratamientos específicos, las diferencias son leves. Solamente se encontró un 18% de riesgo de alcanzar respuesta con el tratamiento farmacológico en combinación con EMT comparado sin EMT, sin encontrar diferencias significativas (RR 1.18 IC95% 0.79 – 1.77). Sin embargo, estos resultados hay que interpretarlos con cautela por haber una heterogeneidad del 70%. Esta heterogeneidad puede deberse a heterogeneidad entre la población, los tipos de tratamiento farmacológico y también al tratamiento EMT. El único estudio que demostró diferencias significativas fue el estudio de Rumi en pacientes con trastorno depresivo mayor no refractario. Es importante resaltar que solo se dispone un estudio en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario sin diferencias significativas entre las dos intervenciones estudiadas (figura 4).

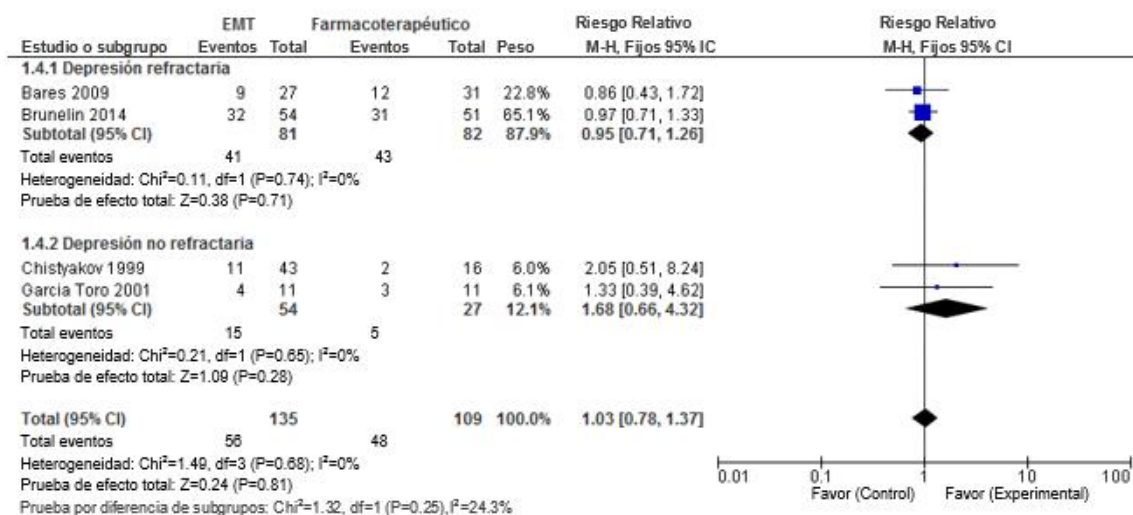
Figura 4. Meta-análisis en el desenlace de pacientes que presentaron respuesta cuando la EMT es utilizada como coadyuvante a un tratamiento farmacológico específico.



Cuando la EMT es comparada con tratamiento específicos, solamente 4 estudios fueron utilizados en el meta-análisis. De este análisis se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los EMT y el tratamiento específico (RR 1.03 IC 95% 0.78 – 1.37). Dentro de este análisis se obtuvo una heterogeneidad del 0%, el cual muestra la consistencia entre los estudios (figura 5). Observando el comportamiento por subgrupos los resultados muestran no haber diferencias significativas en ninguno de los dos tipos de depresión considerados. Sin embargo, en el caso del trastorno depresivo mayor no refractario

los resultados tienden a mostrar un beneficio de la EMT pero estos resultados son muy poco precisos por el tamaño de muestra tan bajo (figura 5).

Figura 5. Meta-análisis en el desenlace de pacientes que presentaron respuesta con EMT usada como monoterapia, comparado con un tratamiento farmacológico específico.

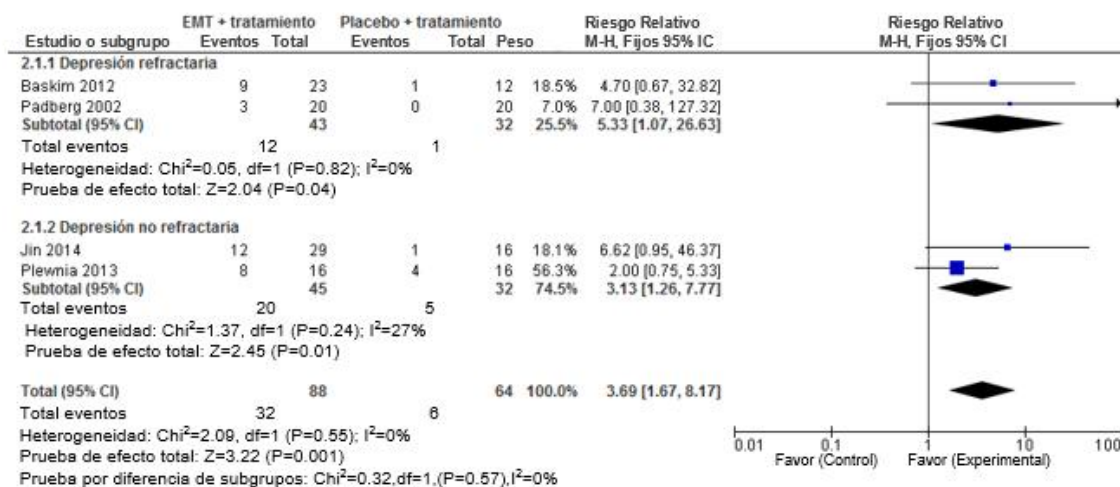


8.3.2 Proporción de pacientes en remisión

No todos los estudios reportaban este desenlace, por lo tanto los resultados fueron limitados. Solamente 4 estudios fueron incluidos en el meta-análisis cuando EMT era coadyuvante al tratamiento actual, en donde se encontró que a los pacientes que se les adicionaba EMT tenían 3.69 veces más veces probabilidad de alcanzar remisión que los pacientes que seguían con su terapia actual (RR3.69 IC95% 1.67 – 8.17). Similares resultados fueron obtenidos en el subanálisis de tipo de trastorno depresivo mayor, en donde para trastorno depresivo mayor refractario el RR fue de 5.3 (IC95% 1.07 - 26.63) y para trastorno depresivo mayor no refractario el RR fue 3.13 (IC95% 1.26-7.77) (figura 6).

La heterogeneidad entre estos resultados es baja pero se observa muy baja precisión por el tamaño de la muestra en los diferentes estudios (figura 6).

Figura 6. Meta-análisis en el desenlace de pacientes en remisión cuando la EMT es utilizada como coadyuvante al tratamiento actual comparado con el tratamiento actual.



En el caso de la EMT como coadyuvante a un tratamiento farmacológico específico, el meta-análisis muestra que habría un 68% de riesgo a alcanzar la remisión cuando se adiciona EMT, sin embargo estos resultados no son estadísticamente significativos con una heterogeneidad moderada (figura 7).

Similares resultados son observados en los pacientes con trastorno depresivo mayor no refractario en donde los tres estudios incluidos son consistentes y se obtuvo un RR de 1.89 (IC95 0.92 – 3.90). Para el caso de trastorno depresivo mayor refractario solo se dispuso de un estudio que tuvo resultados opuestos, mostrando que el tratamiento farmacoterapéutico es mejor que adicionando EMT. Estos resultados hay que considerarlos con cautela por el comportamiento que se está observando (figura 7).

Finalmente, cuando la EMT es comparada directamente con tratamiento farmacológico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos (RR 1.04 IC95% 0.50 – 2.18). Solamente dos estudios fueron incluidos en este análisis que estaban focalizados en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario (figura 8).

Figura 7. Meta-análisis en el desenlace de pacientes en remisión cuando la EMT es utilizada como coadyuvante a tratamiento farmacológico específico comparado con farmacoterapia

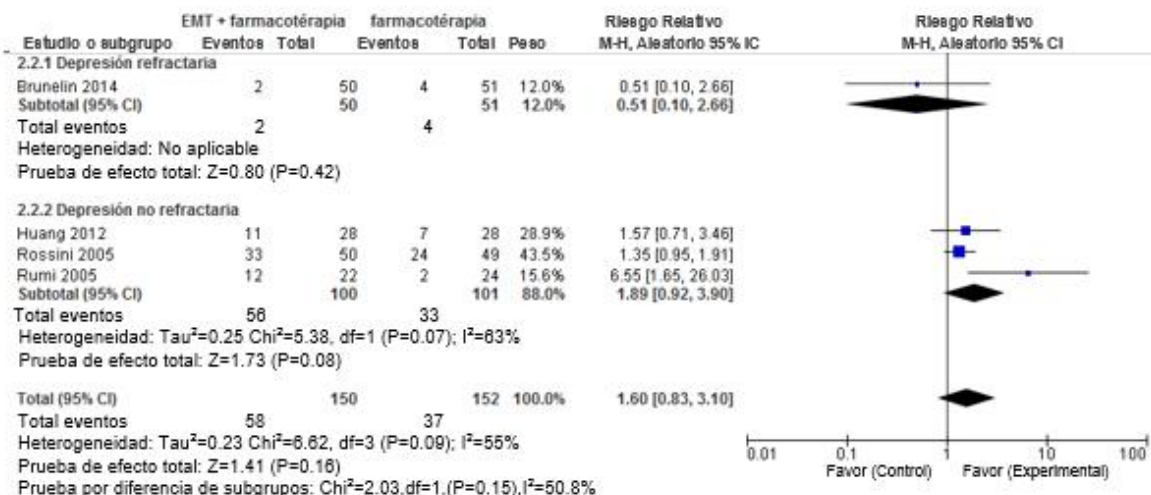
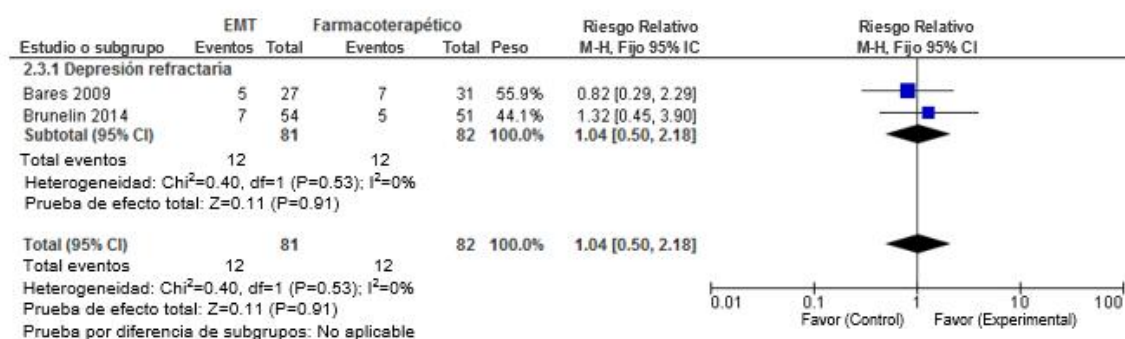


Figura 8. Meta-análisis en el desenlace de pacientes en remisión cuando la EMT como monoterapia es comparada con tratamiento farmacológico.



8.3.3 Cambio de la escala de Hamilton en el tiempo

Como se muestra en la tabla 4, se encuentra que en todos los grupos comparados la escala de Hamilton va disminuyendo con respecto al tiempo demostrando el efecto de todos los tratamientos.

Las principales diferencias que se encuentran en la disminución son observadas cuando se compara EMT combinada con tratamiento concurrente versus tratamiento concurrente con placebo. En los demás comparaciones con tratamiento farmacológico, las diferencias en Hamilton son muy similares.

Solamente 6 estudios reportaron mediciones a más de 5 semanas en donde los puntajes de Hamilton alcanzan valores menores a 15 puntos (tabla 4).

8.3.4 Cambio de la escala en SGI

Respecto a este desenlace solamente 4 estudios reportaron los resultados en la escala de SGI a 2, 3 y 4 semanas. Los cambios que reportan estos estudios son más significativos cuando son comparados contra placebo. Pero cuando se compara con tratamiento farmacológico estas diferencias son leves con tratamiento EMT (tabla 5). La disminución en la escala de SGI produjo una disminución en 4 semanas entre 1 – 2.5 puntos por cualquier intervención.

Tabla 4. Reporte de medias de la escala de Hamilton a diferentes tiempos

Autor	Año	Comparaciones	Puntaje HAMD basal (DE)	Puntaje HAMD a 2 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 3 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 4 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 5 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 6 semanas (DE)	Puntaje HAMD a >6 semanas (DE)
Aguirre	2011	110% MT dr-CPFDL 1Hz	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Baskim	2012	80% MT iz-CPFDL 20 Hz/Placebo	23.08 (3.63)	16.25 (6.06)	14.5 (6.88)	13 (7.11)	11.92 (6.75)	10.17 (7.42)	NR
		110% MT iz-CPFDL 20 Hz	24.09 (2.77)	16.91 (5.2)	15.18 (5.62)	13.82 (5.62)	13.09 (7.19)	11.64 (8.12)	NR
		Placebo	25.58 (3.82)	21 (5.8)	20 (5.39)	18.92 (5.92)	19.92 (7.77)	19.5 (7.83)	NR
Bares	2009	100% MT dr-CPFDL 1Hz	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Venlafaxina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bretlau	2008	90% MT iz-CPFDL 8Hz	25.3 (3)	19.8 (5.1)	16.4 (4.5)	NR	14.5 (5.2)	NR	11.1 (6.7)
		Escitalopram	24.7 (3.2)	22.3 (4.5)	19.1 (4.8)	NR	16.3 (5.1)	NR	13.5 (7.2)
Brunelli	2014	120% MT iz-CPFDL 1Hz	25.8 (3.6)	19.67 (6.61)	17.54 (5.14)	16.32 (8.52)	15.41 (8.0)	14 (8.5)	NR
		120% MT iz-CPFDL + Venlafaxina	26.1 (3.9)	20.25 (6.36)	17.74 (7.28)	16.32 (8.96)	15.16 (7.28)	15.48 (7.28)	NR
		Placebo+Venlafaxina	25.8 (3.4)	19.87 (8.28)	18 (7.07)	16.32 (8.96)	14.77 (9.21)	14.52 (9.64)	NR
Chen	2013	90% MT dr-CPFDL 20 Hz/Placebo	23.5 (1.9)	16.1 (2.8)	NR	9.6 (1.5)	NR	NR	9.8 (1.6)
		Placebo	24.9 (1.9)	17.5 (1.6)	NR	12.3 (1.4)	NR	NR	16.4 (1.5)
Chistyakov	1999	110% MT iz-CPFDL 3 Hz	24.4 (5.4)	21.53 (5.38)	NR	NR	NR	NR	NR
		110 % dr-CPFDL 3Hz	26.8 (6.7)	24.1 (5.89)	NR	NR	NR	NR	NR

Autor	Año	Comparaciones	Puntaje HAMD basal (DE)	Puntaje HAMD a 2 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 3 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 4 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 5 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 6 semanas (DE)	Puntaje HAMD a >6 semanas (DE)
		100% MT iz-CPFDL 10 Hz	27.3 (27.3)	22.82 (3.48)	NR	NR	NR	NR	NR
		100% MT der-CPFDL 10 Hz	26.5 (3)	17.7 (4.87)	NR	NR	NR	NR	NR
		Clomipramina	26 (5)	22.8 (5.38)	NR	NR	NR	NR	NR
Garcia Toro	2001	90% iz-CPFDL 20 Hz	25.9 (6.4)	16.1 (7.7)	NR	14.3 (7.1)	NR	NR	NR
		Sertralina	26.6 (6.4)	17.9 (8.7)	NR	14.5 (10.9)	NR	NR	NR
Garcia Toro	2001b	90% iz-CPFDL 20 Hz	27.11 (6.6)	20.05 (5.66)	NR	18.94 (7.69)	NR	NR	NR
		Placebo	25.6 (4.92)	23.9 (3.78)	NR	23 (6.07)	NR	NR	NR
Hausman n	2004	100% iz-CPFDL 20 Hz	32.3 (5.9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Tt1+120% MT iz-CPFDL 1 Hz	32.3 (5.9)	17.6 (9)	NR	15.8 (9.5)	NR	NR	NR
		Placebo	33.7 (3.7)	21.8 (8.2)	NR	20.2 (10.9)	NR	NR	NR
Huang	2012	90% iz-CPFDL 10 Hz+Citalopram	22.71 (2.27)	15.36 (1.36)	NR	12.43 (1.17)	NR	NR	NR
		Citalopram	22.5 (2.71)	17.43 (2.44)	NR	14.93 (1.54)	NR	NR	NR
Jin	2014	sTMS region frontral 8-13 hz	21.3 (4)	17 (4)	13.3 (5.1)	11.7 (5.9)	NR	NR	NR
		Placebo	19.4 (4.1)	17.8 (6)	16 (5.3)	15.9 (5.9)	NR	NR	NR
Kauffman n	2004	10% MT dr-CPFDL 1 Hz	22 (3)	11.29 (3.17)	NR	NR	NR	NR	NR
		Placebo	18 (3)	11.8 (1.93)	NR	NR	NR	NR	NR

Autor	Año	Comparaciones	Puntaje HAMD basal (DE)	Puntaje HAMD a 2 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 3 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 4 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 5 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 6 semanas (DE)	Puntaje HAMD a >6 semanas (DE)
Koerselman	2004	80% iz-CPFDL 20 Hz	25.6 (4.33)	21.1 (7.47)	NR	20.6 (9.25)	NR	NR	14.7 (7.96)
		Placebo	25.9 (5.59)	21.9 (7.08)	NR	20.2 (8.14)	NR	NR	18.7 (8.21)
Mosimann	2004	MT ajustado iz-CPFDL 20 Hz	28.5 (4.6)	23.3 (7.2)	NR	NR	NR	NR	NR
		Placebo	24.5 (7.3)	20.4 (6.6)	NR	NR	NR	NR	NR
Padberg	2002	100% MT iz-CPFDL 10 Hz	23.6 (1.9)	16.57 (2.63)	NR	NR	NR	NR	NR
		90% iz-CPFDL 10 Hz	21.9 (1.8)	18.94 (2.63)	NR	NR	NR	NR	NR
		Placebo	24.4 (2.1)	22.1 (1.84)	NR	NR	NR	NR	NR
Pallanti	2010	110% Potencia dr-CPFDL 1 Hz	27.95 (5.89)	19.42 (1.92)	16.92 (2.11)	NR	NR	NR	NR
		110% bi-CPFDL 1Hz-10hz	28.75 (6.01)	22.88 (1.34)	21.53 (1.73)	NR	NR	NR	NR
		Placebo	29.05 (3.54)	27.11 (1.15)	26.53 (1.53)	NR	NR	NR	NR
Plewnia	2013	80% iTBS iz-CPFDL y cTBS dr-CPFDL 50 Hz	23.6 (5.3)	NR	NR	NR	NR	11.8 (2.2)	NR
		Placebo	22.2 (5.9)	NR	NR	NR	NR	15.6 (2.4)	NR
Poulet	2014	80% Potencia iz-CPFDL 10 Hz + Paroxetina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Paroxetina	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Prasser	2015	110% bi-CPFDL 1Hz- 10 Hz	25 (4.4)	23.4 (6.18)	20.1 (7.83)	NR	NR	15.7 (7.83)	14.5 (8.24)
		80% TBS iz-CPFDL	27.4 (6.5)			NR	NR		
		Placebo	25.3	20.7	19.5	NR	NR	17.5	18.4

Autor	Año	Comparaciones	Puntaje HAMD basal (DE)	Puntaje HAMD a 2 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 3 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 4 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 5 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 6 semanas (DE)	Puntaje HAMD a >6 semanas (DE)
			(5.4)	(6.18)	(7)			(7.42)	(8.24)
Rossini	2005	100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Escitalopram	25.3 (3.6)	10.87	NR	7.39	6.52	NR	NR
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Venlafaxina	25.7 (3.5)	12.17	NR	6.52	5.21	NR	NR
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+Sertralina	24.2 (3.4)	12.6	NR	7.39	6.52	NR	NR
		Escitalopram	25.1 (2.7)	16.1	NR	12.61	9.56	NR	NR
		Venlafaxina	25.3 (3.5)	17.39	NR	10.86	7.82	NR	NR
		Sertralina	24.9 (3.2)	17.39	NR	9.56	8.69	NR	NR
Rossini	2005b	80% Potencia iz-CPFDL 15 Hz	28.6 (2.7)	17.7	15.89	15.51	15.38	NR	NR
		100% iz-CPFDL 15 Hz	28.8 (3.1)	12.3	9.23	8.59	8.46	NR	NR
		Placebo	28.7 (2.1)	24.48	24.61	24.35	24.23	NR	NR
Rumi	2005	120% iz-CPFDL 5 Hz + Amitriptilina	29.71 (6.4)	15 (1.82)	10.9 (1.6)	11.59 (1.82)	NR	NR	NR
		Amitriptilina	30.9 (5.4)	25.45 (2)	25.22 (2)	21.8 (1.82)	NR	NR	NR
Ulrich	2002	110% iz-CPFDL 30 Hz	30.4 (4.8)	NR	23.1 (5.7)	NR	NR	NR	NR
		Placebo	28.2 (3.9)	NR	24.3 (5.7)	NR	NR	NR	NR
Zheng	2013	90% bi-CPFDL 1Hz-20Hz	30.09 (9.03)	10.24 (3.76)	NR	NR	NR	NR	10.61
		Placebo	31.05 (9.15)	20.15 (6.48)	NR	NR	NR	NR	16.07
	2010	80% iz-CPFDL 20Hz	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Autor	Año	Comparaciones	Puntaje HAMD basal (DE)	Puntaje HAMD a 2 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 3 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 4 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 5 semanas (DE)	Puntaje HAMD a 6 semanas (DE)	Puntaje HAMD a >6 semanas (DE)
Karamustafalioglu		110% iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Placebo		NR	NR	NR	NR	NR	NR

Tabla 5. Descripción de resultados de severidad de la enfermedad

Autor	Año	Comparaciones	Puntaje CGI basal (DE)	Puntaje CGI a 2 semanas (DE)	Puntaje CGI a 3 semanas (DE)	Puntaje CGI a 4 semanas (DE)
Aguirre	2011	110% MT dr-CPFDL 1Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Baskim	2012	80% MT iz-CPFDL 20 Hz//Placebo	NR	NR	NR	NR
		110% MT iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Bares	2009	100% MT dr-CPFDL 1Hz	4.3 (0.6)	NR	NR	3.4 (1.26)
		Venlafaxina	4.3 (0.5)	NR	NR	3.3 (1.2)
Bretlau	2008	90% MT iz-CPFDL 8Hz	NR	NR	NR	NR
		Escitalopram	NR	NR	NR	NR
Brunelli	2014	120% MT iz-CPFDL 1Hz	NR	NR	NR	NR
		120% MT iz-CPFDL + Venlafaxina	NR	NR	NR	NR
		Placebo+Venlafaxina	NR	NR	NR	NR
Chen	2013	90% MT dr-CPFDL 20 Hz/Placebo	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Chistyakov	1999	110% MT iz-CPFDL 3 Hz	NR	NR	NR	NR
		110 % dr-CPFDL 3Hz	NR	NR	NR	NR
		100% MT iz-CPFDL 10 Hz	NR	NR	NR	NR
		100% MT der-CPFDL 10 Hz	NR	NR	NR	NR
		Clomipramina	NR	NR	NR	NR
Garcia Toro	2001	90% iz-CPFDL 20 Hz	5 (0.9)	3.3 (1.4)	NR	2.5 (1.7)
		Sertralina	4.3 (1.1)	3.4 (1.6)	NR	2.6 (1.7)
Garcia Toro	2001b	90% iz-CPFDL 20 Hz	4.76 (1.34)	3.94 (0.8)	NR	3.76 (1.17)
		Placebo	4.88 (1.02)	4.51 (0.66)	NR	5.07 (0.95)
Hausmann	2004	100% iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Tt1+120% MT iz-CPFDL 1 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Huang	2012	90% iz-CPFDL 10 Hz+Citalopram	NR	NR	NR	NR
		Citalopram	NR	NR	NR	NR
Jin	2014	sTMS region frontral 8-13 hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Kauffmann	2004	10% MT dr-CPFDL 1 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Koerselman	2004	80% iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR

Mosimann	2004	MT ajustado iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Padberg	2002	100% MT iz-CPFDL 10 Hz	NR	NR	NR	NR
		90% iz-CPFDL 10 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Pallanti	2010	110% Potencia dr-CPFDL 1 Hz	NR	NR	NR	NR
		110% bi-CPFDL 1Hz-10hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Plewnia	2013	80% iTBS iz-CPFDL y cTBS dr-CPFDL 50 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Poulliet	2014	80% Potencia iz-CPFDL 10 Hz + Paroxetina	NR	NR	NR	NR
		Paroxetina	NR	NR	NR	NR
Prasser	2015	110% bi-CPFDL 1Hz- 10 Hz	4.6 (0.8)	NR	NR	NR
		80% TBS iz-CPFDL	4.7 (0.7)	NR	NR	NR
		Placebo	4.7 (0.6)	NR	NR	NR
Rossini	2005	100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Escitalopram	5 (0.7)	NR	NR	NR
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Venlafaxina	4.7 (0.7)	NR	NR	NR
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+Sertralina	5.1 (0.6)	NR	NR	NR
		Escitalopram	5 (0.7)	NR	NR	NR
		Venlafaxina	5 (0.6)	NR	NR	NR
		Sertralina	4.9 (0.6)	NR	NR	NR
Rossini	2005b	80% Potencia iz-CPFDL 15 Hz	4.9 (0.87)	NR	NR	NR
		100% iz-CPFDL 15 Hz	4.9 (0.75)	NR	NR	NR
		Placebo	5 (0.73)	NR	NR	NR
Rumi	2005	120% iz-CPFDL 5 Hz + Amitriptilina	4.6 (0.92)	1.82 (0.75)	1.46 (0.7)	1.28 (0.75)
		Amitriptilina	4.14 (0.39)	2.82 (1)	2.82 (0.93)	2.39 (1.28)
Ulrich	2002	110% iz-CPFDL 30 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Zheng	2013	90% bi-CPFDL 1Hz-20Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Karamustafalioglu	2010	80% iz-CPFDL 20Hz	NR	NR	NR	NR
		110% iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR

8.4 Resultados en seguridad

El reporte de abandono por eventos adversos de los tratamientos fue bajo entre los estudios clínicos el cual que puede ser explicado por el tiempo tan corto de seguimiento de los pacientes. Los estudios que reportaron este desenlace muestran que muy pocos pacientes abandonaron el tratamiento sin diferencias significativas entre una y otra intervención estudiada ya sea a causa de eventos adversos u otras causas (tabla 6).

Por otro lado, los eventos adversos más comunes fueron dolor de cabeza y disconfort. Estos pueden variar entre el 0 al 47% con una media del 17% entre los pacientes tratados con EMT. Solamente un estudio reporto eventos adversos que requirieron hospitalización por exacerbación de los episodios de trastorno depresivo mayor con una frecuencia del 3,7% - 6% (Tabla 6).

Tabla 6. Desenlaces de seguridad reportado en los estudios clínicos

Autor	Año	Comparaciones	Pacientes que abandonaron por eficacia	Pacientes que abandonaron por seguridad	Total eventos adversos	Descripción
Aguirre	2011	110% MT dr-CPFDL 1Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Baskim	2012	80% MT iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	2	Dolor de cabeza
		110% MT iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	2	Dolor de cabeza
		Placebo	NR	NR	1	Dolor de cabeza
Bares	2009	100% MT dr-CPFDL 1Hz	1	1	NR	NR
		Venlafaxina	1	1	NR	NR
Bretlau	2008	90% MT iz-CPFDL 8Hz	0	0	NR	NR
		Escitalopram	0	0	NR	NR
Brunelli	2014	120% MT iz-CPFDL 1Hz	3	0	2	Exacerbación de los eventos depresivos que requirieron hospitalización
		120% MT iz-CPFDL + Venlafaxina	2	0	3	Exacerbación de los eventos depresivos que requirieron hospitalización
		Placebo+Venlafaxina	1	0	7	Exacerbación de los eventos depresivos que requirieron hospitalización

Chen	2013	90% MT dr-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Chistyakov	1999	110% MT iz-CPFDL 3 Hz	0	1	NR	NR
		110 % dr-CPFDL 3Hz	0	0	NR	NR
		100% MT iz-CPFDL 10 Hz	0	4	NR	NR
		100% MT der-CPFDL 10 Hz	0	3	NR	NR
		Clomipramina	0	1	NR	NR
Garcia Toro	2001	90% iz-CPFDL 20 Hz	0	0	3	Dolor de cabeza
		Sertralina	0	0	0	
Garcia Toro	2001b	90% iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Hausmann	2004	100% iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Tt1+120% MT iz-CPFDL 1 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Huang	2012	90% iz-CPFDL 10 Hz+Citalopram	NR	NR	NR	NR
		Citalopram	NR	NR	NR	NR
Jin	2014	sTMS region frontral 8-13 hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Kauffmann	2004	10% MT dr-CPFDL 1 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Koerselman	2004	80% iz-CPFDL 20 Hz	5	0	NR	NR
		Placebo	4	0	NR	NR
Mosimann	2004	MT ajustado iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	7	Ideación de suicidio, sabor metálico, conjuntivitis, dolor en los dientes, inducción al llanto
		Placebo	NR	NR	5	Dolor de cabeza, náuseas y temblor
Padberg	2002	100% MT iz-CPFDL 10 Hz	NR	NR	2	Sensación disconfort
		90% iz-CPFDL 10 Hz	NR	NR	3	Disconfort
		Placebo	NR	NR	0	NR
Pallanti	2010	110% Potencia dr-CPFDL 1 Hz	NR	NR	NR	NR
		110% bi-CPFDL 1Hz-10hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Plewnia	2013	80% iTBS iz-CPFDL y cTBS dr-CPFDL 50 Hz	3	2	5	Dolor de cabeza, sensación de presión en la cabeza, mareo y temblor
		Placebo	5	0	3	Dolor de cabeza
Poulet	2014	80% Potencia iz-CPFDL 10 Hz + Paroxetina	NR	NR	NR	NR
		Paroxetina	NR	NR	NR	NR

Prasser	2015	110% bi-CPFDL 1Hz- 10 Hz	NR	NR	NR	NR
		80% TBS iz-CPFDL	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Rossini	2005	100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Escitalopram	NR	0	0	NR
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+ Venlafaxina	NR	1	1	Dolor de cabeza y cervical
		100 % Potencia iz-CPFDL 15 Hz+Sertralina	NR	0	0	
		Escitalopram	NR	1	1	Agitación intolerable y síntomas gástricos
		Venlafaxina	NR	1	1	Agitación intolerable y síntomas gástricos
		Sertralina	NR	0	0	
Rossini	2005b	80% Potencia iz-CPFDL 15 Hz	1	0	2	Dolor de cabeza
		100% iz-CPFDL 15 Hz	0	0	5	Dolor de cabeza y disconfort
		Placebo	0	0	0	NR
Rumi	2005	120% iz-CPFDL 5 Hz + Amitriptilina/Amitriptilina	NR	NR	NR	NR
		Amitriptilina	NR	NR	NR	NR
Ulrich	2002	110% iz-CPFDL 30 Hz	NR	NR	0	NR
		Placebo	NR	NR	0	NR
Zheng	2013	90% bi-CPFDL 1Hz-20Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR
Karamustaf alioglu	2010	80% iz-CPFDL 20Hz	NR	NR	NR	NR
		110% iz-CPFDL 20 Hz	NR	NR	NR	NR
		Placebo	NR	NR	NR	NR

9. Discusión

La presente revisión sistemática incluyó 26 estudios clínicos aleatorizados mostrando que la estimulación magnética transcraneal presentó una eficacia superior cuando es usado como coadyuvante a las terapias con que venían siendo tratados los pacientes con trastorno depresivo mayor refractario y no refractario en los desenlaces de proporción de pacientes con respuesta y proporción de pacientes en remisión. En el caso de intervenciones farmacológicas específicas, la estimulación magnética transcraneal presentó eficacia similar tanto terapia coadyuvante como monoterapia comparado con las intervenciones farmacológicas para los desenlaces de proporción de pacientes con respuesta y proporción de pacientes en remisión.

En cuanto a seguridad, la estimulación magnética transcraneal presenta un buen perfil de seguridad debido a que en todos los escenarios estudiados los eventos adversos fueron no serios tales como dolor de cabeza o disconfort. En la mayoría de los casos, estos no produjeron la suspensión del tratamiento o abandono por parte de los pacientes.

Los resultados de esta revisión son consistentes con otras revisiones enfocadas en pacientes con trastorno depresivo refractario. En la revisión de Liu y colaboradores (9) encontraron que la EMT como coadyuvante al tratamiento actual fue superior en proporción de respuesta de pacientes a placebo combinado con el tratamiento que tenían los pacientes con un OR de 5.12 (IC 95% 2.11 – 12.48; I^2 18%). La revisión de Gaynes y colaboradores encontró resultados similares comparado contra placebo OR 3.38 (IC 95% 2.24 – 5.10; I^2 0%)(26).

No se conocen otras revisiones sistemáticas que estudien el EMT en pacientes con trastorno depresivo mayor no refractarios en donde se realicen meta-análisis o se estudie esta intervención como monoterapia o comparado contra tratamientos farmacológicos específicos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Por otro lado, la mayoría de las revisiones sistemáticas que han estudiado EMT comparado contra placebo y en diferentes tipos de trastornos de depresión no presentan la evidencia relacionada a la seguridad. Éstos principalmente están enfocados a estudiar la eficacia del EMT. Sin embargo, por la gran cantidad de variables que se han analizado como son la cantidad de intensidad, el sitio de estimulación, la frecuencia de estimulación, el número de sesiones, entre otros, hace más complicado establecer bajo qué condiciones la estimulación

magnética transcraneal es más segura para el paciente. A pesar que los estudios demuestren bajo riesgo por el tipo de eventos adversos que se presentaron, es importante considerar el corto tiempo de seguimiento en los estudios clínicos incluidos.

Es importante considerar las limitaciones de los estudios clínicos aleatorizados incluidos con calidad metodológica baja y se necesita ser prudente en su interpretación. Primero, estos estudios principalmente presentan deficiencias en el tamaño de muestra utilizados teniendo en cuenta la prueba de hipótesis que ellos estaban evaluando y los desenlaces considerados. Segundo, el proceso de aleatorización aunque fue utilizado en todos los estudios muchos de ellos no describen como fue realizado. Tercero, el ocultamiento es otro proceso que no fue mencionado en los artículos y puede ser fuente de sesgo. Finalmente, la falta de descripción de cómo se garantizó el proceso de cegamiento de los evaluadores durante el seguimiento de los pacientes, el cual es una característica muy importante cuando se están utilizando desenlaces subjetivos como HAMD o SGI. Todas estas limitaciones deben tenerse en cuenta al momento de establecer conclusiones.

Otro aspecto a considerar es la heterogeneidad entre los estudios que puede ser de tipo metodológico, clínico o estadístico. En el meta-análisis de EMT como coadyuvante a las terapias que habían sido tratados los pacientes comparado contra placebo y EMT como monoterapia comparado con una intervención farmacológica, solamente 16 estudios (12 estudios en análisis de EMT como coadyuvante y 4 estudios en EMT como monoterapia) pudieron ser incluidos presentando heterogeneidad muy baja entre ellos. En el caso EMT como coadyuvante de tratamiento farmacológico específico se incluyeron 4 estudios (1 estudio para trastorno depresivo mayor refractario y 3 estudios clínicos para trastorno depresivo mayor no refractario). Estos estudios presentaron alta heterogeneidad entre ellos. Ésta puede ser causado por la heterogeneidad clínica entre la población incluida en los estudios ya que las características de los pacientes en cuanto edad son levemente diferentes entre los estudios (Rossini 2005 y Rumi 2005; Pouillet 2014 no reportó datos) y los tratamientos farmacológicos comparados. No se puede hablar de heterogeneidad metodológica ya que la calidad de los estudios clínicos es generalmente bajo.

El número de estudios incluidos en el análisis cuando se compara el EMT con las intervenciones farmacológicas específicas tanto monoterapia como coadyuvante es otra de

las limitaciones en los datos disponibles. Solamente se disponía de 4 estudios clínicos en el caso de EMT como coadyuvante y 4 estudios en el EMT como monoterapia. En general, estudios presentaban tamaños de muestra bajos y alta heterogeneidad entre ellos lo cual lleva a no tener evidencia fuerte para soportar la igualdad de EMT a tratamientos farmacológicos específicos. Se considera que se requieren estudios con tamaño de muestra más grandes con periodos de seguimiento más largos para comparar con las intervenciones farmacológicas específicas.

Esta revisión sistemática presenta la limitación de no ampliar la búsqueda de estudios no publicados o que se presentaron en congresos que no publican los resúmenes en revistas indexadas, lo cual podría llevar a un sesgo de publicación. Otra limitación consistió en la dificultad de separar la EMT en sus diferentes variables (intensidad, localización, frecuencia, etc.) para determinar cuáles son las mejores condiciones de la EMT para obtener disminuir la heterogeneidad entre los estudios, sin embargo, debido a la alta variabilidad y baja heterogeneidad encontrada en el meta-análisis, dificultaba el análisis y se perdía poder.

Dentro de las fortalezas se resalta el alto número de estudios considerados donde no se realizó restricciones por lenguaje o tiempo de publicación. Por otro lado, se intentó realizar un meta-análisis para aumentar el poder de la muestra ya que la mayoría de los estudios clínicos presentan tamaños de muestra bajos. Se siguieron los parámetros metodológicos establecidos por la colaboración Cochrane en cuanto a búsqueda, selección, recolección, calificación y análisis de la evidencia.

Desde el punto de vista del impacto clínico de los resultados del presente estudio, el EMT puede ser considerado una nueva alternativa para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. La EMT puede ser utilizada en casos que no respondan adecuadamente al tratamiento como terapia coadyuvante o en trastornos refractarios a los tratamientos psicofarmacológicos antidepresivos convencionales.

También se abre la posibilidad de ofrecer un tratamiento a pacientes sensibles a los medicamentos antidepresivos, quienes presentan frecuentes reacciones o eventos adversos relacionados con estas prescripciones por lo cual se dificulta el manejo.

La EMT ha demostrado un perfil de seguridad donde puede producir efectos adversos leves, transitorios y bien tolerados por los pacientes, lo cual puede mejorar la adherencia, controlar los síntomas, disminuir costos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

10. Conclusiones

- Los estudios clínicos incluidos sugieren que la estimulación magnética transcraneal mostró ser efectiva para el manejo del trastorno depresivo mayor refractario y no refractario cuando es utilizada como coadyuvante de las intervenciones farmacológicas con las que venía siendo tratado el paciente.
- La estimulación magnética transcraneal puede ser igual de eficaz cuando es utilizada como monoterapia comparado con tratamientos farmacológicos específicos, sin embargo, la evidencia es muy débil.
- La estimulación magnética transcraneal mostró ser una alternativa segura para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.
- Se necesita mayor investigación clínica de la estimulación magnética transcraneal con estudios más sólidos que se compare con tratamientos farmacológicos específicos.

11. Recomendaciones

La estimulación magnética transcraneal necesita ser más estudiada con estudios de mayor calidad para ser utilizada en la práctica clínica. Sin embargo, sigue siendo una alternativa interesante para el manejo del trastorno depresivo mayor ya que presenta un buen perfil de seguridad.

Se recomienda realizar estudios en la población colombiana con trastorno depresivo mayor tanto refractario como no refractario debido a que ninguno de los estudios involucró pacientes latinoamericanos en donde se pueden obtener respuestas diferentes a las observadas en los estudios clínicos incluidos.

Finalmente, realizar estudios clínicos que se comparen directamente la estimulación magnética transcraneal contra un tratamiento farmacológico específico para evitar la combinación de tratamientos y se obtengan resultados puros.

Referencias

1. World Health Organization. The global burden of disease 2004 update. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2008.
2. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci*. 2012 May;9(5-6):41–6.
3. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Dec;9(6):449–59.
4. López-Ibor J, Pastrana J, Cisneros S, López-Ibor M. Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en depresión. Estudio naturalístico. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(2).
5. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 Mar;5(1):73–103.
6. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract*. 2002 Sep;8(5):270–5.
7. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2005 Mar;30(2):83–90.
8. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013 Feb;74(2):e122–9.
9. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2014 Jan;14:342.
10. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz J. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *REV NEUROL*. 2008;46(Supl 1):S3–10.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: Evidence Update April 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 90 ‘The treatment and management of depression in adults. 2009.
12. World Health Organization. Depresión [Internet]. *Temas de Salud*. 2015. Available from: <http://www.who.int/topics/depression/es/>
13. World Health Organization. Depression. Fact Sheet 369. 2012;1–4.
14. Olarte R, Pedraza J, Ojeda G. Análisis de la depresión en el adulto mayor en la encuesta nacional de demografía y salud 2010. Bogotá; 2012.
15. Simon GE, Goldberg DP, Von Korff M, Ustün TB. Understanding cross-national

- differences in depression prevalence. *Psychol Med*. 2002 May;32(4):585–94.
16. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3095–105.
 17. Frasure-Smith N, Lesperence F. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:999–1005.
 18. Eaton W. Epidemiological evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J Psychosom Res*. 2002;53:903–6.
 19. Massie M. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;32:56–71.
 20. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002 Jul;23(1):51–61.
 21. Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König H-H, Riedel-Heller SG. Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2007 Feb;98(1-2):29–43.
 22. Gomez C, Bohorquez A. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias; 2013.
 23. Eitan R, Lerer B. Nonpharmacological, somatic treatments of depression: Dialogues, electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Clin Neurosci*. 2006;8(2):241–58.
 24. Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, Barton DA, Fitzgerald PB. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS. *Brain Stimul*. 7(1):7–12.
 25. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014 Jan;44(2):225–39.
 26. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):477–89; quiz 489.
 27. Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, Lanka SVN, Lane S, Whittington R, et al. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Nov;130(5):326–41.
 28. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008 Sep;53(9):621–31.
 29. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009 Oct;117 Suppl:S26–43.

30. Hung C-I. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Sep;27(5):344–9.
31. Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock Sinopsis de Psiquiatria. 10th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, editor. 2008.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Fifth. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
33. O B, A. LM. Actualización Sobre Neurotransmisión Serotoninérgica. *Rev Argentina Clínica Neuropsiquiátrica*. 1997;4.
34. Ortega J, Callado L, Meana J. El sistema noradrenérgico en la neurobiología de la depresión. *Psiquiatr Biológica*. 2008;15(5).
35. Bobadilla H, Fierro M. Estimulación magnética transcraneana (EMT). *Rev Colomb Psiquiatr*. 2002;31(4):313–27.
36. Hamilton M. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6.
37. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23.
38. Ramos-Brieva JC A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res*. 1988;22.
39. Zimmerman M, Chelminski I. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(3).
40. Muñoz J, Fernandez-Herminda J. La opinión de los psicólogos españoles sobre el uso de los test. *Papeles del Psicólogo*. 2010;31(1):108–21.
41. American Psychological Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 5 th. Association AP, editor. Washington, DC; 2000.
42. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) [Internet]. 10th ed. WHO, editor. Geneva; 2007. Available from: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
43. Higgins J, Greens S. Cochrane Handbook for Systematic Review of interventions [Internet]. 5.1.0 ed. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
44. Huang M, Luo B, Hu J, Wang S-S, Zhou W, Wei N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2012 Mar;46(3):257–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22391283>
45. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15;57(2):162–6.
46. Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Oct;27(4):638–

- 45.
47. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* 2004 Apr 30;126(2):123–33.
 48. Chistyakov A V, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M, et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005 Jun;8(2):223–33.
 49. Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martínez J, Ferrer A, et al. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord.* 2011 May;130(3):466–9.
 50. Bakim B, Uzun U, Karamustafalioglu K, Ozcelik B, Alpak G, Tankaya O, et al. The Combination of Antidepressant Drug Therapy and High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Depression. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2012;22(3):244–53.
 51. Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord.* 2009 Nov;118(1-3):94–100.
 52. Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry.* 2008 Mar;41(2):41–7.
 53. Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, et al. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul.* 7(6):855–63.
 54. Chen S-J, Chang C-H, Tsai H-C, Chen S-T, Lin CC. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:397–401.
 55. García-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, González A, Micó J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Oct;71(4):546–8.
 56. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespí M, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in q medication-resistant depression. *J Affect Disord.* 2001;64:271–5.
 57. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T, et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled “add on” trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Feb;75(2):320–2.
 58. Jin Y, Phillips B. A pilot study of the use of EEG-based synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for treatment of Major Depression. *BMC Psychiatry.*

2014;14(1):13.

59. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety*. 2004;19(1):59–62.
60. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn MAJ, Willems MAM. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry*. 2004 Oct;65(10):1323–8.
61. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience*. 2010 May 5;167(2):323–8.
62. Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:219–23.
63. Poulet E, Brunelin J, Boeueve C, Lerond J, D’Amato T, Dalery J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment. *Eur Psychiatry*. 2004 Sep;19(6):382–3.
64. Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, et al. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Jan;16(1):57–65.
65. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005 Dec;66(12):1569–75.
66. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. 2005 Nov 15;137(1-2):1–10.
67. Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2012;66(3):141–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22948250>
68. Zheng B, Zheng Z, Zou K, Yan T-T, Mo L-L, Chen Z-S, et al. [Study the effects of neuroplasticity on major depression disorder in rTMS combined with antidepressant treatments]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013 Jul;44(4):596–601.
69. Karamustafalioglu O, Ozcelik B, Uzun U, Tankaya O, Alpak G, Cengiz Y. Augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in medication resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(Suppl 1):152.

ANEXO. Estrategias de búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	Septiembre / 2015
Rango de fecha de búsqueda	1945 – 2015
Restricción de lenguaje	Sin restricciones
Otro límites	Estudios clínicos aleatorizados
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1 exp Depression/ (85079) 2 depress*.mp. (423956) 3 exp Anxiety Disorders/ (73725) 4 Affective Disorder.mp. (6693) 5 exp Affective Symptoms/ (11377) 6 exp Adjustment Disorders/ (3958) 7 exp Depressive Disorder/ (86663) 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (487248) 9 antidepress*.mp. (74955) 10 antidepress*.mp. (74955) 11 Monoamine Oxidase Inhibitor*.mp. (11110) 12 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*.mp. (9172) 13 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (33017) 14 exp Antidepressive Agents/ (126234) 15 exp Antidepressive Agents, Tricyclic/ (29546) 16 exp Bupropion/ (2592) 17 exp Citalopram/ (4036) 18 Duloxetine.mp. (1921) 19 Escitalopram.mp. (1670) 20 exp Fluoxetine/ (8066)

	21	exp Fluvoxamine/ (1758)
	22	Mirtazapine.mp. (1715)
	23	exp Paroxetine/ (3649)
	24	exp Sertraline/ (2570)
	25	Venlafaxine.mp. (3471)
	26	desvenlafaxine.mp. (202)
	27	exp Imipramine/ (9466)
	28	exp Amitriptyline/ (6211)
	29	exp Clomipramine/ (2743)
	30	Chlorimipramine.mp. (482)
	31	exp psychopharmacology/ (5427)
	32	exp psychotherapy/ (158184)
	33	Psychotherap*.mp. (72033)
	34	exp Psychotropic Drugs/ (322676)
	35	psychotropic.mp. (26016)
	36	pharmacotherapy.mp. (21532)
	37	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 (527948)
	38	exp Transcranial Magnetic Stimulation/ (7758)
	39	Transcranial Magnetic Stimulation*.mp. (11444)
	40	Transcranial Magnetic Stimulation, Repetitive.mp. (7)
	41	TMS.mp. (8518)
	42	rTMS.mp. (2814)
	43	repetitive TMS.mp. (391)

	44 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 (15033)
	45 8 and 37 and 44 (706)
	46 randomized controlled trial.pt. (411031)
	47 controlled clinical trial.pt. (91630)
	48 randomized.ab. (334732)
	49 placebo.ab. (168611)
	50 drug therapy.fs. (1834259)
	51 randomly.ab. (241083)
	52 trial.ab. (349368)
	53 groups.ab. (1502745)
	54 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 (3660744)
	55 exp animals/ not humans.sh. (4116423)
	56 54 not 55 (3150536)
	57 45 and 56 (363)
	58 remove duplicates from 57 (348)
Referencias identificadas	363
Referencias sin duplicar	348

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	Septiembre / 2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricción de lenguaje	Sin restricciones
Otro límites	Estudios clínicos aleatorizados
Estrategia de búsqueda	#1. depress*:ab,ti (445,183) #2. 'mood disorder'/exp (383,007) #3. 'emotional disorder'/exp (12,729) #4. 'adjustment disorder'/exp (3,275) #5. 'major depression'/exp (42,538)

	#6. 'depression'/exp (351,041)
	#7. 'anxiety disorders'/exp (166,541)
	#8. 1-7, OR (703,938)
	#9. antidepress*:ab,ti (72,181)
	#10. selective AND serotonin AND reuptake AND inhibitor*:ab,ti (13,888)
	#11. monoamine AND oxidase AND inhibitor*:ab,ti (10,768)
	#12. 'serotonin uptake inhibitor'/exp (154,871)
	#13. 'antidepressant agent'/exp (339,020)
	#14. 'tricyclic antidepressant agent'/exp (102,410)
	#15. 'amfebutamone'/exp (14,786)
	#16. bupropion:ab,ti (4,484)
	#17. 'citalopram'/exp (18,525)
	#18. 'duloxetine'/exp (7,515)
	#19. 'escitalopram'/exp (7,888)
	#20. 'fluvoxamine'/exp (11,580)
	#21. 'mirtazapine'/exp (9,607)
	#22. 'paroxetine'/exp (23,855)
	#23. 'sertraline'/exp (20,930)
	#24. 'venlafaxine'/exp (17,083)
	#25. 'desvenlafaxine'/exp (1,010)
	#26. 'imipramine'/exp (33,455)
	#27. 'amitryptiline'/exp (34,827)
	#28. 'clomipramine'/exp (16,244)
	#29. 'psychotropic agent'/exp (757,246)
	#31. 'psychotherapy'/exp (202,650)
	#32. psychotherap*:ab,ti (51,935)

	<p>#33. 'drug therapy'/exp (2,000,138)</p> <p>#34. 9-33, OR (2,754,583)</p> <p>#35. 'transcranial magnetic stimulation'/exp (15,302)</p> <p>#36. transcranial AND magnetic AND stimulation*:ab,ti (14,742)</p> <p>#37. tms:ab,ti (11,241)</p> <p>#38. rtms:ab,ti (4,188)</p> <p>#39. transcranial AND magnetic AND stimulation, AND repetitive:ab,ti (4,597)</p> <p>#40. repetitive AND tms:ab,ti (1,453)</p> <p>#41. 35-40, OR (22,161)</p> <p>#42. 8 AND 34 AND 41 (2,004)</p> <p>#43. 'randomized controlled trial'/exp (377,607)</p> <p>#44. 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp (22,398)</p> <p>#45. 'double blind procedure'/exp (123,580)</p> <p>#46. 'single blind procedure'/exp (20,334)</p> <p>#47. 'triple blind procedure'/exp (108)</p> <p>#48. 'controlled study'/exp (4,888,953)</p> <p>#49. 'placebo'/exp (276,524)</p> <p>#50. placebo*:ab,ti (224,364)</p> <p>#51. random*:ab,ti (1,010,957)</p> <p>#52. randomi*ed AND controlled AND trial*:ab,ti (306,184)</p> <p>#53. (clinical NEAR/3 trial*):ab,ti (335,396)</p> <p>#54. ((singl* OR doubl+ OR trebl* OR tripl* NEAR/3 (blind* OR mask*)):ab,ti (20,704)</p>
--	--

	<p>#55. 43-54, OR (5,678,870)</p> <p>#56. animal:de OR nonhuman:de NOT (human:de AND (animal:de OR nonhuman:de)) (5,166,720)</p> <p>#57. 55 NOT 56 (3,876,400)</p> <p>#58. 42 AND 57 (900)</p> <p>#59. 58 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim (341)</p>
Referencias identificadas	341
Referencias sin duplicar	341
Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	Septiembre / 2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricción de lenguaje	Sin restricciones
Otro límites	Estudios clínicos aleatorizados
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1 exp Depression/ (4962) 2 depress*.mp. (40409) 3 exp Anxiety Disorders/ (4549) 4 Affective Disorder.mp. (565) 5 exp Affective Symptoms/ (336) 6 exp Adjustment Disorders/ (188) 7 exp Depressive Disorder/ (6658) 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (43831) 9 antidepress*.mp. (9603) 10 antidepress*.mp. (9603) 11 Monoamine Oxidase Inhibitor*.mp. (586) 12 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*.mp. (1284)

	13 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (4634)
	14 exp Antidepressive Agents/ (9598)
	15 exp Antidepressive Agents, Tricyclic/ (3347)
	16 exp Bupropion/ (448)
	17 exp Citalopram/ (749)
	18 Duloxetine.mp. (563)
	19 Escitalopram.mp. (757)
	20 exp Fluoxetine/ (1120)
	21 exp Fluvoxamine/ (343)
	22 Mirtazapine.mp. (524)
	23 exp Paroxetine/ (729)
	24 exp Sertraline/ (615)
	25 Venlafaxine.mp. (1145)
	26 desvenlafaxine.mp. (106)
	27 exp Imipramine/ (1000)
	28 exp Amitriptyline/ (1002)
	29 exp Clomipramine/ (382)
	30 Chlorimipramine.mp. (71)
	31 exp psychopharmacology/ (83)
	32 exp psychotherapy/ (14019)
	33 Psychotherap*.mp. (6596)
	34 exp Psychotropic Drugs/ (23861)
	35 psychotropic.mp. (1321)
	36 pharmacotherapy.mp. (4563)
	37 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 (48868)

	38 exp Transcranial Magnetic Stimulation/ (742)
	39 Transcranial Magnetic Stimulation*.mp. (1643)
	40 Transcranial Magnetic Stimulation, Repetitive.mp. (2)
	41 TMS.mp. (641)
	42 rTMS.mp. (835)
	43 repetitive TMS.mp. (62)
	44 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 (1886)
	45 8 and 37 and 44 (214)
	46 randomized controlled trial.pt. (354514)
	47 controlled clinical trial.pt. (84738)
	48 randomized.ab. (238384)
	49 placebo.ab. (136915)
	50 drug therapy.fs. (0)
	51 randomly.ab. (119567)
	52 trial.ab. (172763)
	53 groups.ab. (236939)
	54 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 (587212)
	55 exp animals/ not humans.sh. (4)
	56 54 not 55 (587211)
	57 45 and 56 (193)
Referencias identificadas	193
Referencias sin duplicar	193

ANEXO. Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN		TOTAL
	X1	X2	
Personal	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Equipos Nuevos	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Equipos Existentes	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Software	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Viajes y viáticos	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Materiales y Suministros	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Salidas de Campo	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Material Bibliográfico	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Publicaciones y Patentes			\$ 0,00
Servicios Técnicos	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Construcciones	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Mantenimiento	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Administración	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
TOTAL	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00