

# Análisis de fuentes del EEG en pacientes tratados con estimulación magnética transcranial a 5 Hz como tratamiento antidepresivo

Jorge J. González-Olvera,<sup>1</sup> Josefina Ricardo-Garcell,<sup>2</sup> María de Lourdes García-Anaya,<sup>1</sup> Edgar Miranda-Terrés,<sup>3</sup> Ernesto Reyes-Zamorano,<sup>3</sup> Gabriela Armas-Castañeda<sup>4</sup>

Artículo original

## SUMMARY

Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a technique that allows noninvasive electrical stimulation of the cortex with few side effects. An antidepressant effect has been proposed when rTMS is delivered over prefrontal dorsolateral cortex (DLPFC)  $\geq 5$ Hz. Quantitative EEG studies have shown increases in alpha and theta power bands as well as frontal interhemispheric asymmetries in most recordings from depressed patients. rTMS over left DLPFC at 5Hz involve a safer and more tolerable procedure, and its neurophysiological correlates has not been explored using EEG source analysis. The aim of this research was to study changes in EEG sources using VARETA method in a group of patients with major depressive disorder (MDD) treated with 5Hz rTMS over left DLPFC as single or combined treatment with escitalopram.

## Methods

18 patients with DSM-IV MDD diagnosis without treatment for the current episode were included. Subjects were randomly assigned to one of two groups: A) rTMS+escitalopram 10mg, n=9; B) rTMS+placebo, n=9. Subjects received 15 sessions of rTMS on a daily basis. In order to compare changes in EEG sources two recordings were obtained, prior and after treatment. HDRS, BDI and HARD were used for clinical assessments.

## Results

All patients of group A and eight patients of group B showed response to treatment (considered as a reduction of 50% in HDRS score). An increase in absolute power at 9.37Hz and 10.17Hz in temporal and postcentral gyrus on the left hemisphere was found in group B. Absolute power in those frequencies was decreased in the same regions for group A. In addition, an increased power in beta band frequencies was observed in both hemispheres for group A.

## Conclusion

Increases in alpha band could be the hallmark of the 5Hz rTMS, but it could be reduced by escitalopram. Besides, increases observed in beta band for group A could be related to escitalopram effect.

**Key words:** EEG, source analysis, major depressive disorder, rTMS.

## RESUMEN

La estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr) es una técnica que permite estimular eléctricamente la corteza cerebral de manera no invasiva y con pocos efectos secundarios. Se ha propuesto que la EMTr aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL)

izquierda con frecuencias  $\geq 5$ Hz tiene efectos antidepresivos. Se ha encontrado que en el electroencefalograma cuantitativo (QEEG por sus siglas en inglés) la mayoría de pacientes deprimidos presentan incrementos en las bandas theta y alfa, así como asimetrías interhemisféricas en la actividad alfa en regiones anteriores. La EMTr sobre la CPFDL izquierda a 5Hz ofrece ventajas considerables en seguridad y tolerabilidad; sin embargo, sus correlatos neurofisiológicos no han sido explorados por el análisis de fuentes del EEG.

## Objetivo

Estudiar los cambios en las fuentes del EEG según el método VARETA en un grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor que recibieron EMTr a 5Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda como tratamiento único o en combinación con escitalopram.

## Material y métodos

Se estudiaron 18 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo con los criterios del DSM-IV sin tratamiento para el episodio en curso. Los sujetos habían sido aleatoriamente asignados a uno de los siguientes grupos de tratamiento: A) EMTr+escitalopram 10mg, n=9; B) EMTr+placebo, n=9. Se aplicó EMTr, a 5Hz en una sesión diaria durante 15 días. Se obtuvieron dos registros electroencefalográficos, uno basal y otro final, con el fin de comparar los cambios en las fuentes de actividad eléctrica cerebral, pretratamiento y post-tratamiento. Se realizaron evaluaciones clínicas con las escalas de Hamilton para Depresión y Ansiedad y el Inventario de Depresión de Beck.

## Resultados

Todos los pacientes en el grupo A y ocho pacientes en el grupo B respondieron al tratamiento, con una reducción de 50% o más en la escala HDRS. En el análisis de fuentes se encontró un efecto en el grupo B caracterizado por incremento en la PA de 9.37 a 10.17Hz, en regiones temporales y giro poscentral izquierdos, mismo que se encontró disminuido en el grupo A. Además, se encontró un incremento en frecuencias correspondientes a la banda beta en regiones frontales de ambos hemisferios en el grupo A.

## Conclusiones

Podría considerarse que el incremento en la banda alfa es característico de la EMTr a 5Hz, mismo que se ve reducido por efecto del escitalopram. Por otro lado, se observó que el grupo A mostró incrementos en fuentes correspondientes a la banda beta como posible efecto relacionado del fármaco antidepresivo.

**Palabras clave:** EEG, análisis de fuentes, trastorno depresivo mayor, EMTr.

<sup>1</sup> Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

<sup>2</sup> Dpto. de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro, México.

<sup>3</sup> Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

<sup>4</sup> Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dra. Josefina Ricardo-Garcell. Instituto de Neurobiología UNAM, Campus Juriquilla. Bv. Juriquilla 3001, 76230, Juriquilla, Querétaro, México. Tel. 192-6101. E-mail: oojrg@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

Durante la última década, la investigación sobre la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) como intervención terapéutica para el trastorno depresivo mayor (TDM) ha mostrado evidencias suficientes para considerarla como un procedimiento seguro y eficaz.<sup>1-3</sup> La mayoría de los trabajos recientes han establecido parámetros y formas de administración de la EMTr bajo los cuales la respuesta antidepressiva es claramente mayor al placebo.<sup>3-5</sup> Los parámetros de estimulación óptimos siguen siendo uno de los objetivos de la investigación clínica; entre éstos, la intensidad y la localización del sitio de estimulación, el número de sesiones y la frecuencia de estimulación han sido los aspectos más importantes por determinar.<sup>6</sup> La mayoría de los ensayos clínicos han establecido que la aplicación de frecuencias por encima de 1Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDLi) tiene efectos antidepressivos.<sup>7,8</sup> Entre los estudios publicados, quizá la frecuencia más frecuentemente empleada ha sido la de 10Hz. Sin embargo, frecuencias menores han demostrado eficacia antidepressiva con la ventaja de que producen menores molestias durante la aplicación, y ofrecen menor riesgo de inducción de crisis convulsivas de acuerdo con los parámetros de seguridad publicados.<sup>9</sup> La aplicación de EMTr a 5Hz sobre esta región ha sido descrita en varios ensayos clínicos con efectos similares a otros parámetros.<sup>10,11</sup>

El electroencefalograma cuantitativo (QEE, por sus siglas en inglés) es un método de medir la actividad eléctrica espontánea del cerebro en un estado de reposo.<sup>12</sup> También ha sido propuesto como una forma de evaluar los perfiles electroencefalográficos de diferentes trastornos psiquiátricos,<sup>13</sup> así como para la identificación temprana de la respuesta a la farmacoterapia antidepressiva.<sup>14,15</sup> Diversos estudios han descrito la distribución de las bandas clásicas del análisis espectral del EEG.

Asimismo, diversos estudios iniciales han referido que un alto porcentaje de pacientes deprimidos muestran incremento de poder en las bandas alfa y theta<sup>16-18</sup> (Monakhov y Perris, 1980; Nieber y Schlegel, 1992; Nyström, Matousek y Hällström, 1986).

Un desarrollo reciente en el análisis del QEEG es la aplicación de un algoritmo matemático que permite la estimación de los generadores del EEG registrados desde el cuero cabelludo. Este método se ha llamado tomografía electromagnética variable de resolución, o VARETA, por sus siglas en inglés.<sup>19</sup> Ricardo-Garcell *et al.* (2009) estudiaron, mediante VARETA, a 36 pacientes con TDM (27 del sexo femenino). Todos los pacientes tuvieron fuentes anormales de actividad eléctrica cerebral (incremento significativo en la densidad de corriente). La mayoría (35 de 36) estuvo localizada en ambos hemisferios pero con la máxima solución inversa predominó en el derecho (24 vs. 12). En 29 pacientes la topografía de las fuentes correspondió a los lóbulos frontales, muchas de ellas ubicadas en la corteza prefrontal dorsolateral y en la

corteza del cíngulo anterior. Los incrementos en la densidad de corriente prevalecieron en las bandas alfa y theta, lo que coincide con los resultados observados en las MEBAs<sup>20</sup> y en algunos estudios con LORETA en pacientes deprimidos.<sup>21</sup>

El objetivo del presente trabajo fue estudiar los cambios en las fuentes de EEG, según el método VARETA, en un grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor que recibieron EMTr a 5Hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda como tratamiento único o en combinación con escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes

Los pacientes fueron tomados de un ensayo clínico controlado doble ciego realizado previamente. Antes de participar todos los sujetos fueron informados acerca del protocolo y dieron su consentimiento informado. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Institucional. Para confirmar el diagnóstico de los pacientes se utilizó la entrevista SCID-I<sup>22</sup> y para las evaluaciones clínicas de seguimiento se aplicaron las siguientes escalas: la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS),<sup>23</sup> la Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS),<sup>24</sup> el Inventario de Depresión de Beck (BDI).<sup>25</sup> Se aplicó una versión traducida del Cuestionario de Seguridad para Estimulación Magnética Transcraneal a cada sujeto.<sup>26</sup> Participaron 18 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) con grado de gravedad evaluado con la Escala para Depresión de Hamilton de 20 puntos o más, edad entre 25 y 55 años, sin diagnóstico principal de trastorno grave de personalidad en el eje II, sin tratamiento farmacológico antidepressivo durante el episodio que motivó la consulta y que aceptaron participar y firmar la hoja de consentimiento informado. Criterios de exclusión: Pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o epilepsia, con marcapaso, con objetos metálicos o magnéticos en cráneo o intracraniales (esquirlas, placas, clipajes vasculares), portadores de padecimientos médicos crónico-degenerativos (por ejemplo, colagenopatías, nefropatías, alteraciones metabólicas graves) o de alguna enfermedad cerebral orgánica con impacto en el padecimiento psiquiátrico, con algún tratamiento farmacológico neurológico o psiquiátrico, antecedente o diagnóstico de dependencia o abuso de sustancias.

*Medidas de seguridad:* Después de descartar cualquier antecedente de riesgo de los mencionados en los criterios de exclusión, en todos los pacientes se insistió en las preguntas relacionadas con su seguridad para no pasar por alto cualquier riesgo, sobre todo los relacionados con la EMTr.<sup>26</sup> Además, se les realizó una revisión exhaustiva del EEG basal con el fin de detectar cualquier condición de hiperexcitabilidad cortical y de esta forma minimizar el riesgo convulsivo al aplicar este tratamiento.

*Tratamiento farmacológico:* Se administraron 10mg de escitalopram diarios, como dosis fija, a partir del primer día de tratamiento con EMTr. En este estudio no se utilizaron otros medicamentos en forma conjunta. El escitalopram fue presentado en forma de una cápsula idéntica que el preparado placebo. Durante los días laborables, el medicamento se administró en la Unidad de Investigación del INPRF unos minutos antes de la sesión de EMTr. Para los días no laborables, se entregaron las dosis correspondientes a cada uno de los pacientes. El placebo consistió en cápsulas, del mismo color que el fármaco, pero rellenas de azúcar.

### Estimulación magnética transcraneal repetitiva

Las sesiones de EMTr se llevaron a cabo en un área especialmente designada para el procedimiento. Se utilizó un estimulador rápido Dantec Magpro, que cuenta con una bobina con figura de 8, MC-B70, de 95mm de diámetro externo. La bobina está articulada con un brazo de acero montado en la pared que permite su movilidad en tres planos y facilita su colocación y fijación en un punto determinado sobre la cabeza de los pacientes mientras se aplica el tratamiento. Se utilizó una silla de oficina, cómoda, para que los pacientes permanecieran sentados durante la sesión. Se aplicó la estimulación de acuerdo con los siguientes parámetros: intensidad 100% del umbral motor; localización en corteza prefrontal dorsolateral izquierda, de acuerdo con el método de 5cm anterior a la región de máxima respuesta motora en el abductor breve del pulgar contralateral.<sup>27</sup> Se aplicaron 30 trenes de 10 segundos de duración cada uno, con intervalos intertrenes de 10 segundos. En todo caso se siguieron los parámetros de seguridad recomendados en estudios previos,<sup>9,28,29</sup> tanto para estimar la intensidad de estimulación como para evitar riesgos.

### Adquisición y análisis del EEG

La captura digital del EEG se realizó en una computadora con el sistema operativo Windows 98 y con tarjeta de interfase análogo-digital para el electroencefalógrafo digital Medicid IV. Se utilizó un fotoestimulador para descartar la actividad epileptiforme fotosensible. Para la adquisición y la obtención de las medidas espectrales análisis del EEG, se utilizaron los siguientes programas de la marca Neuronic S.A.: Trackwalker 2.0 para el registro, Neuronic EEG Cuantitativo Tomográfico 6.0 para la obtención de las medidas espectrales, Neuronic Visualizador Tomográfico 2.0 para la visualización de las fuentes de actividad eléctrica cerebral.

Los registros del EEG se condujeron en el Laboratorio de Psicofisiología del INPRF, mismo que cuenta con un cuarto parcialmente sonoamortiguado, con iluminación controlada y aislado eléctricamente.

Se empleó una camilla conectada a tierra para recostar a los pacientes durante la obtención del registro. Se usaron

19 electrodos de superficie adheridos a una gorra elástica distribuidos de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20 y cuatro electrodos sueltos de oro; dos para los electrodos de referencia y dos para la medición de los movimientos oculares. Se utilizó pasta conductora para los cuatro electrodos individuales y gel conductor para los 19 adheridos a la gorra.

### Análisis espectral de las fuentes del EEG

Se utilizó VARETA en el dominio de la frecuencia para calcular las fuentes distribuidas para cada frecuencia. Este método ofrece una solución discreta que otorga diferentes cantidades de suavizado espacial para los diferentes tipos de generadores. Además restringe las fuentes de corriente a la materia gris a través de la imposición de una máscara probabilística que elimina las fuentes donde la solución de la máscara es igual a cero, como ocurre en el líquido cefalorraquídeo o en la sustancia blanca.<sup>19</sup>

### Análisis estadístico

Se utilizó el software Neuronic Estadística para realizar la prueba T de Student para las comparaciones de las diferentes variables (clínicas y electroencefalográficas) intragrupos (prueba T para muestras dependientes) e intergrupos (prueba T para muestras independientes)

## RESULTADOS

Muestra definitiva para este estudio: 18 pacientes, asignados a dos grupos: A (EMTr+escitalopram) n=9 y B (EMTr+placebo) n=9, número de episodios previos 2,3 (DE=1.6) y 3,1 (DE=1.7), edad de inicio 29.44 (DE=7.5) y 34.44 (DE=7.5), HDRS al inicio de 27.11 (DE=3) y 28.44 (DE=5.3), BDI 24.6 (DE=5.2) y 28.44 (DE=7.2), HARS 25.11 (DE=3) y 26.44 (DE=5.3) para los grupos A y B, respectivamente. No hubo diferencias significativas para las variables basales, excepto por la edad que fue para el grupo A de 36 (DE=8.7) y para el grupo B de 48.3 (DE=7.4) (T=-3.14, 16 gl, p<0.005). La reducción en la escala HDRS fue para el grupo A de -18.78 (DE=3.60) (69.2%) y para el B de -17.67 (DE=5.9) (62.1%); no hubo diferencias significativas entre los grupos. Todos los pacientes del grupo A cubrieron el criterio de respuesta al tratamiento definido como reducción de 50% o más en la puntuación de la escala HDRS con respecto a la basal, en tanto que en el grupo B lo hicieron ocho pacientes de nueve; el criterio de remisión, definido como una puntuación ≤7 en la HDRS en la semana tres fue cumplido por cuatro pacientes en el grupo A y cuatro pacientes en el grupo B. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los criterios de respuesta clínica.

Se realizó una comparación de los registros de EEG basales para ambos grupos mediante un análisis de banda estrecha (cada 0.39Hz, desde 0.78 hasta 19.14), con el fin

**Cuadro 1.** Frecuencias con que mostraron diferencias significativas en el registro basal de EEG entre ambos grupos de tratamiento

A Menor que B Pre				B Pre Menor que A Pre			
	Lateralidad	Región	T		Lateralidad	Región	T
<b>1.95</b>				<b>1.95</b>	Derecho (bilateral)	Giro Frontal Medio	
<b>2.34</b>	Izquierdo	Giro Occipital superior	2.60	<b>2.34</b>			
<b>2.73</b>	Bilateral	Giro Occipital superior	2.50	<b>2.73</b>			
<b>3.12</b>	Bilateral	Giro Occipital superior	2.70	<b>3.12</b>			
<b>4.69</b>	Izquierdo (bilat)	Giro Frontal Superior	2.27	<b>4.69</b>			
<b>5.08</b>	Izquierdo (bilat)	Giro Frontal Superior	2.86	<b>5.08</b>			
<b>5.47</b>	Izquierdo (bilat)	Giro Frontal Superior	2.27	<b>5.47</b>			
<b>10.55</b>				<b>10.55</b>	Izquierdo	Giro Frontal Superior	-2.25
<b>10.94</b>				<b>10.94</b>	Izquierdo	Giro Frontal Superior	-2.70
<b>11.33</b>				<b>11.33</b>	Izquierdo	Giro Frontal Superior	-3.60
<b>11.72</b>				<b>11.72</b>	Izquierdo	Giro Frontal Superior	-2.50
<b>12.11</b>	Izquierdo	Cuneo	2.10	<b>12.11</b>	Derecho	Giro Frontal Inferior	-2.90
<b>12.50</b>				<b>12.50</b>	Derecho	Giro Giro Precentral	-2.80
<b>12.89</b>				<b>12.89</b>	Derecho	Giro Giro Precentral	-2.50
<b>13.28</b>				<b>13.28</b>	Derecho	Giro Frontal Inferior	-2.90
<b>14.45</b>				<b>14.47</b>	Izquierdo	Giro Frontal Superior	-2.38
<b>16.42</b>	Izquierdo	Giro Occipital Izquierdo	3.40	<b>16.41</b>			

p &lt; 0.025.

de evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas antes de iniciar cualquiera de los tratamientos. Se observó que existían diferencias significativas entre ambos grupos en frecuencias particulares de cada una de las cuatro bandas clásicas del EEG (delta, theta, alfa y beta) (cuadro 1). Sin embargo, hubo un conjunto de frecuencias en cada una de estas bandas, generalmente en frecuencias consecutivas en las que no se encontraron diferencias significativas, lo

que permite considerar a la actividad de estas frecuencias como común a ambos grupos. Dichas frecuencias fueron de 0.78Hz a 1.56Hz, de 3.52Hz a 4.3Hz, de 5.86 a 10.16, de 13.6Hz a 10Hz, de 14.86Hz a 16Hz y de 18.8Hz a 19.14Hz. Por tanto, la interpretación de los cambios ocurridos antes y después de las dos modalidades de tratamiento utilizadas se centró justo en estas frecuencias en las cuales los grupos no se diferenciaron al inicio (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Frecuencias que habiendo sido homogéneas en el inicio del estudio en ambos grupos, mostraron diferencias en la comparación pre tratamiento post-tratamiento

Decremento				Incremento			
Hz	Lateralidad	Región	T	Hz	Lateralidad	Región	T
Grupo A, EMTR + escitalopram							
<b>3.52</b>	Der (bilat)	Polo Occipital	-3.13	<b>3.52</b>			
<b>6.64</b>				<b>6.64</b>	Derecho	Giro Frontal Superior	2.30
<b>7.42</b>	Derecho	Giro Occipital Medio	-2.50	<b>7.42</b>	Derecho	Giro Frontal Superior	2.24
<b>7.81</b>				<b>7.81</b>	Derecho	Giro Frontal Medio	2.80
<b>8.20</b>				<b>8.20</b>	Izquierdo	Giro Frontal Inferior	3.56
<b>8.59</b>				<b>8.59</b>	Izquierdo	Giro Frontal Superior	2.34
<b>10.16</b>	Izquierdo	Giro Temporal Medio	-2.30	<b>10.16</b>			
<b>14.06</b>				<b>14.08</b>	Izq (bilat)	Giro Frontal Medio	5.80
<b>15.23</b>				<b>15.25</b>	Izquierdo	Giro Frontal Superior	2.80
<b>15.62</b>				<b>15.62</b>	Derecho	Giro Frontal Medio	3.40
<b>16.02</b>				<b>16.02</b>	Derecho	Orbitofrontal Lateral	4.50
<b>16.80</b>				<b>16.80</b>	Derecho	Giro Frontal Medio	2.29
Grupo B, EMTR + placebo							
<b>3.52</b>	Izquierdo	Polo Occipital	-2.45	<b>3.52</b>			
<b>3.91</b>	Izquierdo	Polo Occipital	-2.30	<b>3.91</b>			
<b>4.30</b>	Derecho	Giro Temporal Medio	-2.44	<b>4.30</b>			
<b>6.64</b>	Izquierdo	Giro Postcentral	-2.85	<b>6.64</b>			
<b>9.37</b>				<b>9.37</b>	Derecho (bilateral)	Giro Postcentral	3.50
<b>9.77</b>				<b>9.77</b>	Izquierdo	Giro Precentral	3.07
<b>10.16</b>				<b>10.16</b>	Izquierdo	Giro Temporal Superior	2.50

El grupo A (EMTr+escitalopram) mostró decrementos en las frecuencias 3.52, 7.42 en regiones posteriores y 10.16 en el giro temporal medio, e incrementos en las frecuencias 6.64, 7.42, 7.81, dentro del rango theta, y 8.2, 8.59 dentro del rango alfa en regiones anteriores en ambos casos. Además pudieron observarse incrementos en las frecuencias consecutivas desde 14.08 hasta 16.8 dentro de la frecuencia beta, también en regiones frontales.

El grupo B (EMTr+placebo) mostró decrementos en las frecuencias 3.5, 3.91 en la banda delta, así como en 4.30 y 6.64 en la theta; en ambos casos en regiones posteriores. Sin embargo, se encontraron incrementos en las frecuencias 9.3, 9.77 y 10.16 dentro del rango alfa en regiones aledañas a la corteza motora y en el lóbulo temporal, respectivamente (cuadro 2).

## DISCUSIÓN

Al observar los cambios significativos ocurridos en el grupo B (EMTr+placebo), el efecto que se puede considerar más relacionado con la EMTR fue un incremento de la actividad desde 9.37Hz a 10.16Hz, es decir, un incremento de la potencia absoluta en tres frecuencias vecinas del hemisferio izquierdo, lo que reduce la posibilidad de que se trate de un hallazgo espurio. Este aumento de la actividad en estas frecuencias de la banda alfa se observó sobre todo en regiones vecinas a la corteza motora primaria ipsilateral al hemisferio estimulado, lo cual resulta interesante ya que en todos los pacientes el umbral motor fue estimado diariamente con pulsos simples en la corteza motora primaria. Esto podría inducir un efecto en las regiones aledañas a las mismas, particularmente los encontrados en las frecuencias 9.37Hz a 10.16Hz. Otros autores han descrito cambios agudos en la banda alfa, similares a éste, al aplicar EMTr sobre la corteza motora.<sup>30,31</sup>

En el grupo A, donde se combinaron el efecto de la EMTr y del escitalopram, se encontraron incrementos significativos en la banda beta desde 14.08Hz hasta 16.8Hz, en frecuencias consecutivas, en regiones frontales de ambos hemisferios. Este resultado podría corresponder al efecto inducido por el escitalopram, ya que se ha descrito de modo similar para el efecto de la molécula racémica, el citalopram, con aumentos en la potencia absoluta de la banda beta y reducciones de la alfa en las regiones frontales.<sup>21</sup>

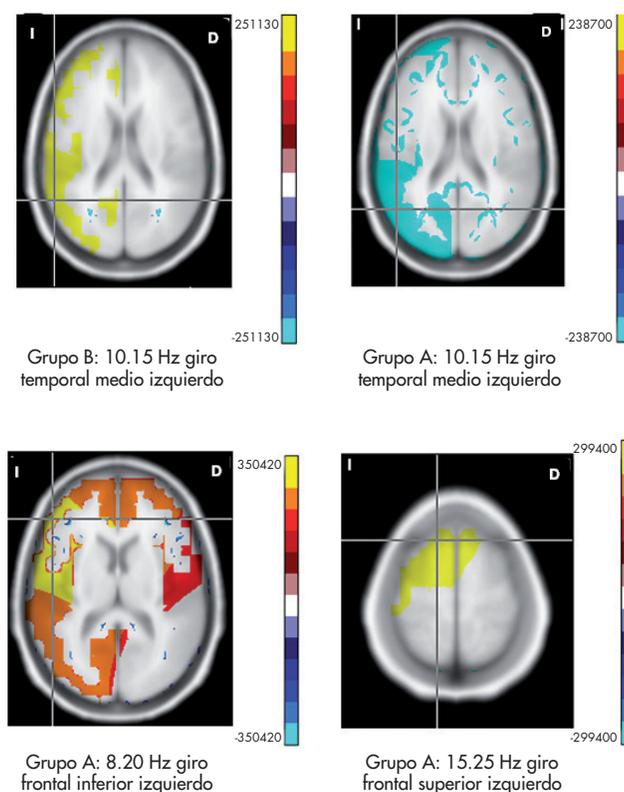
La disminución de la actividad alfa (10.16Hz) encontrada en el giro temporal medio izquierdo también pudiera ser un efecto atribuible a la combinación del escitalopram y la EMTr, ya que la aplicación única de la EMTr mostró un aumento de la potencia absoluta en esta frecuencia (figura 1). Partiendo del hecho de que el registro del EEG se realizó inmediatamente después de haber terminado las sesiones de tratamiento, no se puede afirmar en este momento si el incremento de la potencia absoluta en la banda alfa observado en el grupo B después de la EMTr fue un efecto temporal

de la EMTr que posteriormente se redujo por la acción del fármaco inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, de modo que quizás si el registro del EEG se llevara a cabo más tiempo después de finalizado el tratamiento, probablemente desaparecerían los otros excesos de actividad alfa que aparecieron en el grupo A.

Llamó la atención la existencia de frecuencias que no se modificaron con ninguno de los dos tratamientos, particularmente las correspondientes al rango bajo de la banda delta y al alto de la banda beta (cuadro 2). Todo lo anterior sugiere que hay frecuencias en el EEG que pudieran ser consideradas como variables de rasgo mientras que otras podrían ser de estado, es decir, aquellas que se modificaron bajo los efectos de los tratamientos. No obstante, esta interpretación debe tomarse con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra utilizada en esta investigación.

## CONCLUSIONES

La EMTr a 5Hz aplicada de forma aislada en pacientes deprimidos incrementa la actividad eléctrica cerebral en al-



**Figura 1.** Imágenes representativas de los cambios observados en las fuentes del EEG pre-post tratamiento. a) Se observa un incremento en la solución inversa en 10.15 Hz, correspondiente al rango de la banda alfa, en el grupo de pacientes que recibieron sólo EMTr como maniobra activa, en tanto que en b) se puede observar un decremento en las mismas regiones. Incrementos en el grupo A, c) en 8.20 en el rango de la banda alfa y d) incrementos en 15.25 Hz en la banda beta.

gunas frecuencias en el rango bajo de la banda alfa en el hemisferio estimulado.

El efecto combinado de la EMTr a 5Hz y escitalopram mantiene el incremento de la actividad alfa en el rango bajo en el hemisferio izquierdo, pero probablemente sea un efecto transitorio de la EMTr, ya que se observó una disminución de la actividad en una de las frecuencias aumentada con la EMTr sola.

El efecto combinado de la EMTr con el escitalopram produce un incremento en las regiones frontales en la banda beta que parece estar relacionado al efecto específico del escitalopram.

Entre las limitaciones a destacar en este estudio se encuentran las siguientes: 1. los grupos mostraron una heterogeneidad importante al inicio de tratamiento, lo cual hizo necesario evaluar aquellas frecuencias en las cuales los grupos eran similares; 2. el tamaño de la muestra fue pequeño, por lo que quizá una muestra mayor hubiese podido mostrar mayor consistencia en los cambios observados.

## REFERENCIAS

- Couturier JL. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:83-90.
- Fregni F, Pascual-Leone A. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *J Psychiatry Neurosci* 2008;30(1):434.
- Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:165-173.
- Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo Response of Non-Pharmacological and Pharmacological Trials in Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2009;4:10.
- Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 2002;8:270-275.
- Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1870-1876.
- Brunelin J, Poulet E, Boeuvé C, Zeroug-Vial H et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *Encephale* 2011;33:126-134.
- Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39(1):65-75.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
- George MS, Nahas Z, Molloy M et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression 2000. *Biol Psychiatry* 2000;48:962-970.
- García-Anaya M, González-Olvera J, Ricardo-Garcell J et al. Clinical and electrophysiological effect of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Salud Mental* 2011;34:291-299.
- Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:190-208.
- Prichep LS, John ER. QEEG profiles of psychiatric disorders. *Brain Topogr* 1992;4:249-257.
- Knott VJ, Telner JL, Lapierre YD, Browne M et al. Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord* 1996;39:175-184.
- Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG Power, Frequency, Asymmetry and Coherence in Male Depression. *Psych Res* 2001;106:123-140.
- Monakhov K, Perris C. Neurophysiological correlates of depressive symptomatology. *Neuropsychobiology* 1980;6:268-279.
- Nieber D, Schlegel S. Relationships between psychomotor retardation and EEG power spectrum in major depression. *Neuropsychobiology* 1992;25(1):20-23.
- Nyström C, Matousek M, Hällström T. Relationships between EEG and clinical characteristics in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:390-394.
- Bosch-Bayard J, Valdés-Sosa P, Virues-Alba T et al. 3D statistical parametric mapping of EEG source spectra by means of variable resolution electromagnetic tomography (VARETA). *Clin EEG Neurosci* 2001;32:47-61.
- Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:190-208.
- Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci* 2010;41:203-210.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: SCID-I: versión clínica. España: Elsevier; 1999.
- Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafafila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res* 1988;22:21-28.
- Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R et al. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med Clin (Barc)* 2002;118:493-499.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001;112:720.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul* 2012;5:287-296.
- Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60:50-52.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;67:1208-1216.
- Veniero D, Brignani D, Thut G, Miniussi C. Alpha-generation as basic response-signature to transcranial magnetic stimulation (TMS) targeting the human resting motor cortex: A TMS/EEG co-registration study. *Psychophysiology* 2011;48:1381-1389.
- Fuggetta G, Pavone EF, Fiaschi A, Manganotti P. Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: a combined EEG and TMS study. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1-13.

Artículo sin conflicto de intereses