

Terapia con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva en trastorno depresivo mayor resistente: Eficacia y Seguridad

Revisión sistemática

Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for treatment-resistant major depressive disorder: efficacy and safety. A systematic review.

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Terapia con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva en trastorno depresivo mayor resistente: Eficacia y Seguridad

Revisión sistemática

Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for treatment-resistant major depressive disorder: efficacy and safety. A systematic review.

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Martín López, Juliana Ester

Terapia con estimulación magnética transcraneal repetitiva en trastorno depresivo mayor refractario: eficacia y seguridad. Revisión sistemática. Juliana Ester Martín López, Lorena Aguilera Cobos, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023.

204 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 1542-2023

1. Trastorno Depresivo Mayor 2. Estimulación Magnética Transcraneal I. Aguilera Cobos, Lorena II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía V. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Juliana Ester Martín-López, Lorena Aguilera-Cobos, María Piedad Rosario-Lozano y Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación de la Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, 5. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España



Depósito legal: SE 1542-2023

NIPO: 133-23-119-8

DOI: <http://doi.org/10.52766/VMZO8736>

Cita sugerida:

Martín-López JE, Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Terapia con estimulación magnética transcraneal repetitiva en trastorno depresivo mayor refractario: eficacia y seguridad. Sevilla: Madrid: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2023.

Terapia con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva en trastorno depresivo mayor resistente: Eficacia y Seguridad

Revisión sistemática

Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for treatment-resistant major depressive disorder: efficacy and safety. A systematic review.

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Juliana Ester Martín López. Evaluadora.
- Lorena Aguilera Cobos. Evaluadora.
- María Piedad Rosario Lozano. Documentalista.
- Juan Antonio Blasco Amaro. Coordinador.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por Mikel Urretavizcaya Sarachaga, jefe clínico facultativo especialista en Psiquiatría en el Hospital Universitario de Bellvitge-ICS-IDIBELL de Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

| | |
|--|----|
| Índice de tablas y figuras | 13 |
| Listado de abreviaturas..... | 15 |
| Resumen estructurado | 17 |
| Executive summary | 21 |
| Justificación..... | 25 |
| Introducción | 27 |
| Descripción del problema de salud | 27 |
| Carga de la enfermedad | 29 |
| Tecnología alternativa en uso..... | 30 |
| Descripción de la tecnología..... | 32 |
| Objetivo | 41 |
| Metodología | 43 |
| 1. Tipo de estudio..... | 43 |
| 2. Búsqueda..... | 43 |
| 3. Criterios de selección de los artículos recuperados | 46 |
| 4. Selección de los estudios | 51 |
| 5. Extracción de los datos | 51 |
| 6. Evaluación del riesgo de sesgo..... | 53 |
| 7. Síntesis de los resultados y presentación de la evidencia | 55 |
| 8. Evaluación de la certeza de la evidencia..... | 59 |
| Resultados | 63 |
| Resultados de la búsqueda | 63 |
| Descripción de los estudios incluidos | 64 |
| Riesgo de sesgo de los estudios incluidos | 75 |
| Principales resultados sobre eficacia | 79 |

| | |
|---|-----|
| Principales resultados sobre seguridad | 87 |
| Estudios en marcha..... | 91 |
| Discusión..... | 93 |
| Resumen de los principales resultados | 93 |
| Fortalezas y limitaciones de este trabajo | 98 |
| Lagunas de conocimiento detectadas y posibles campos de investigación | 100 |
| Conclusiones..... | 103 |
| Referencias | 105 |
| Anexos | 143 |
| Anexo 1. Estrategias de búsqueda para la identificación de estudios de síntesis de evidencia..... | 143 |
| Anexo 2. Estrategias de búsqueda para la identificación de ensayos controlados aleatorizados..... | 149 |
| Anexo 3. Diagramas de flujo | 155 |
| Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo | 157 |
| Anexo 5. Estudios en marcha | 160 |
| Anexo 6. Tabla GRADE de resumen de hallazgos..... | 205 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los sujetos incluidos..... | 67 |
| Tabla 2. Características de las intervenciones en los estudios incluidos..... | 73 |
| Figura 1. Fórmula para la combinación de grupos..... | 56 |
| Figura 2. Distribución geográfica de estudios incluidos..... | 65 |
| Figura 3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos..... | 76 |
| Figura 4. Comparación: EMTr <i>versus</i> simulación: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva medidos con el cuestionario HDRS. | 80 |
| Figura 5. <i>Funnel plot</i> para la comparación: EMTr <i>versus</i> simulación. Desenlace: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva..... | 80 |
| Figura 6. Comparación: EMTr <i>versus</i> simulación: Tasa de respuesta. | 82 |
| Figura 7. Comparación: EMTr <i>versus</i> simulación: Tasa de respuesta (diferencia de riesgo). | 83 |
| Figura 8. <i>Funnel plot</i> para la comparación: EMTr <i>versus</i> simulación. Desenlace: Tasa de respuesta | 83 |
| Figura 9. Comparación: EMTr <i>versus</i> simulación: Tasa de remisión..... | 85 |
| Figura 10. <i>Funnel plot</i> para la comparación: EMTr <i>versus</i> simulación. Desenlace: Tasa de remisión..... | 85 |
| Figura 11. Comparación: EMTr <i>versus</i> simulación: Tolerancia o aceptabilidad del tratamiento. | 87 |

Listado de abreviaturas

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

AMPA: Alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

BDI: *Beck Depression Inventory*

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*)

CGI: *Clinical Global Impression*

CPFDL: Corteza prefrontal dorsolateral

DE: Desviación estándar

DLP: Depresión a largo plazo

ECP: Estimulación de cuádruple pulso

EMT: Estimulación magnética transcraneal

EMTc: Estimulación magnética transcraneal de cebado

EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva

ERT: Estimulación de ráfagas *theta*

ERTc: Estimulación en ráfagas *theta* continua

ERTi: Estimulación en ráfagas *theta* intermitente

ERTip: Estimulación en ráfagas *theta* espaciada

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos)

GABA: Ácido γ -aminobutírico

HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*

IC: Intervalo de Confianza

ICD: *International Classification of Diseases* (Clasificación Internacional de Enfermedades)

MADRS: *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*

MINI: *Mini-International Neuropsychiatric Interview*

NMDA: N-metil-D-aspartato

NNTb: Número necesario a tratar

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds Ratio*

PHQ: *Patient Health Questionnaire*

PLP: Potenciación a largo plazo

PRISMA: Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

QIDS: *Quick Inventory of Depressive Symptomatology*

RR: Riesgo Relativo

SPECT: *Single photon emission computed tomography* (Tomografía computarizada por emisión de fotón único)

TDM: Trastorno depresivo mayor

TEC: Terapia electroconvulsiva

UMI: Umbral motor individual

UMR: Umbral motor de reposo

Resumen estructurado

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) se manifiesta por cambios en el estado de ánimo y la cognición, así como por una pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras. Es un trastorno mental muy prevalente e incapacitante que se asocia a una morbilidad y mortalidad significativas. La psicoterapia y la farmacoterapia constituyen las dos opciones principales para el tratamiento inicial de estos pacientes, sin embargo, solo entre el 40-60% de ellos logran la remisión de los síntomas después de un tratamiento inicial antidepressivo. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es un procedimiento no invasivo que puede desempeñar un papel importante en el tratamiento del TDM resistente al tratamiento farmacológico.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con diagnóstico de TDM resistente al tratamiento farmacológico.

Método

Para identificar estudios relevantes se estratificó la búsqueda en dos fases: una primera fase de identificación de estudios de síntesis de evidencia, seguida de una segunda fase de búsqueda dirigida a identificar ensayos clínicos. Se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas y se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: *Ovid MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *International Clinical Trials Registry Platform*, *PsycInfo (EBSCO)*, *ClinicalTrials.gov*, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*, *International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCNT) registry*, y *Science Citation Index expanded*. Se incluyeron ensayos clínicos publicados en cualquier idioma, que analizaran el efecto de la EMTr sobre desenlaces de eficacia (cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva, tasa de respuesta y tasa de remisión) y seguridad (tolerancia o aceptabilidad al tratamiento, efectos adversos y efectos adversos graves) en personas con diagnóstico de TDM resistente al tratamiento farmacológico y comparadas con una intervención control. Dos revisores independientes llevaron a cabo la selección de los estudios y la extracción de los datos relevantes, a la vez que evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias* (versión 2) para ensayos clínicos. Siempre que fue posible, se realizó un metanálisis de los efectos del tratamiento utilizando un modelo de efectos aleatorios y se

estimó la heterogeneidad estadística. Se utilizó la herramienta GradePro para valorar la calidad de la evidencia.

Resultados

Se incluyeron 27 ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2020 y realizados en 14 países a nivel mundial que analizaron un total de 1541 pacientes. A excepción de tres ensayos de diseño cruzado, los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. La edad media de los participantes osciló entre los 27 y los 65 años y la puntuación media basal a la escala de valoración de Hamilton (HDRS) de sintomatología depresiva fue de 25,4 (\pm 6,9). La mayoría de los estudios incluidos (n=23) evaluaron los efectos de las distintas modalidades de EMTr, en su mayor parte de la modalidad EMTr de alta frecuencia (n=21), aunque también abordaron los resultados de la estimulación en ráfagas *theta* (n=2) y la EMT profunda (n=2). Todos ellos utilizaron como comparador la simulación, a excepción de un ensayo que comparó los resultados obtenidos por la EMTr con la TEC. El seguimiento de los pacientes en los estudios incluidos osciló entre los 5 días y las 6 semanas posteriores a la intervención. Como resultado de términos de eficacia, los análisis acumulados mostraron diferencias significativas a favor de la EMTr en comparación con la estimulación simulada en términos de gravedad de los síntomas depresivos medida con el cuestionario HDRS (DM: -4,05; 95% intervalo de confianza -IC-: -6,32 a -1,78, evidencia de certeza baja), la tasa de respuesta (RR: 3,18; 95% IC: 2,11 a 4,80, evidencia de certeza moderada) y la tasa de remisión de los síntomas (RR: 2,67; 95% IC: 1,57 a 4,54, evidencia de certeza moderada) durante el seguimiento (\leq 6 semanas). En los análisis de subgrupos realizados para explorar posibles modificadores del efecto, no identificamos ningún impacto consistente y significativo de factores como el tipo de estrategia de tratamiento, frecuencia de EMTr empleada o el número de número de sesiones de tratamiento aplicadas. Los análisis de sensibilidad revelaron resultados similares a los del análisis general. En términos de seguridad, no encontramos evidencia de un efecto significativo de la EMTr frente a la estimulación simulada sobre el número de abandonos/pérdidas entre la EMTr y la simulación (RR: 1,13; 95% IC: 0,79 a 1,62, evidencia de certeza alta). Por lo general, la EMTr se describió como un procedimiento bien tolerado y no asociado a eventos adversos con repercusión clínica importante. Los efectos secundarios descritos con más frecuencia fueron la cefalea de intensidad ligera y las molestias en el cuero cabelludo. La ideación de suicidio/autolisis fue el efecto adverso grave observado con más frecuencia, si bien su aparición fue esporádica. Solo identificamos un ensayo clínico que comparaba los resultados de la EMTr frente a la TEC, por lo que la evidencia fue muy limitada y no permite establecer conclusiones sólidas para esta comparación.

Conclusiones

La evidencia en eficacia y seguridad, aunque de certeza baja/moderada, indica que la EMTr, en comparación con la estimulación simulada, puede ser un procedimiento útil a la hora de reducir la gravedad de los síntomas depresivos, la tasa de respuesta al tratamiento y la tasa de remisión durante el seguimiento a corto plazo. La evidencia actual no es suficiente para probar si la EMTr es tan efectiva y segura como la TEC y se necesita investigación adicional para respaldar estos resultados con evidencia de alta calidad.

Executive summary

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is manifested by changes in mood and cognition and a significant loss of interest or ability to enjoy normally pleasurable activities. It is a highly prevalent and disabling mental disorder associated with substantial morbidity and mortality. Psychotherapy and pharmacotherapy are the two main options for the initial treatment of these patients; however, only 40-60% of them achieve remission of symptoms after initial antidepressant treatment. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive procedure that may play an essential role in treating drug-resistant MDD.

Objective

To assess the efficacy and safety of rTMS in patients diagnosed with MDD resistant to pharmacological treatment.

Methods

The search was stratified into two phases to identify relevant studies: a first phase of identifying evidence synthesis studies, followed by a second phase to identify clinical trials. Specific search strategies were developed, and the following electronic databases were consulted: MEDLINE (Ovid), EMBASE (Excerpta Medica Data Base), Cochrane Library, Web of Science (SCI), PsycInfo (EBSCO), International HTA database, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN Registry). Clinical trials published in any language were included, which analyzed the effect of rTMS on efficacy outcomes (changes from baseline in severity of depressive symptomatology, response rate and remission rate) and safety (tolerance or acceptability to treatment, adverse effects and serious adverse effects) in people diagnosed with MDD resistant to pharmacological therapy and compared with a control intervention. Two independent reviewers conducted the selection of studies and extracted relevant data while assessing the risk of bias using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool (version 2) for clinical trials. Whenever possible, a meta-analysis of treatment effects using a random-effects model was performed, and statistical heterogeneity was estimated. The GradePro tool was used to assess the quality of the evidence.

Results

We included 27 clinical trials published between 1996 and 2020 and conducted in 14 countries worldwide, including 1,541 patients. Except for three crossover design trials, all other included studies were parallel-group randomized clinical trials. The mean age of the participants ranged from 27 to 65 years, and the mean baseline Hamilton Rating Scale (HDRS) score for depressive symptomatology was 25.4 (± 6.9) points. Most of the included studies ($n=23$) evaluated the effects of the different rTMS modalities, mostly the high-frequency rTMS modality ($n=21$), although they also addressed the results of *theta*-burst magnetic stimulation ($n=2$) and deep TMS ($n=2$). All of them used simulation as a comparator, except for one trial that compared the results obtained by rTMS with ECT. Patient follow-up in the included studies ranged from 5 days to 6 weeks post-intervention. As a result, in terms of efficacy, the pooled analyzes showed significant differences in favour of rTMS compared to sham stimulation in terms of severity of depressive symptoms as measured by the HDRS questionnaire (MD: -4.05, 95% CI: - 6.32 to - 1.78, low-certainty evidence), the response rate (RR: 3.18, 95% CI: 2.11 to 4.80, moderate-certainty evidence), and the rate symptom remission (RR 2.67, 95% CI 1.57 to 4.54, moderate-certainty evidence) during follow-up (≤ 6 weeks). In subgroup analyses performed to explore potential effect modifiers, we did not identify any consistent and significant impact for factors such as type of treatment strategy, frequency of rTMS employed, or the number of treatment sessions applied. Sensitivity analyses revealed similar results to those of the overall analysis. In terms of safety, we found no evidence of a significant effect of rTMS *versus* sham stimulation on the number of dropouts/losses between rTMS and sham (RR: 1.13, 95% CI: 0.79 to 1, 62, high-certainty evidence). In general, rTMS was described as a well-tolerated procedure and not associated with adverse events with significant clinical repercussions. The most frequently reported side effects were mild headache and scalp discomfort, with suicidal ideation/autolysis being the most commonly observed severe adverse effect. We only identified one clinical trial comparing the results of rTMS *versus* ECT, so the evidence was very limited and did not allow robust conclusions to be drawn for this comparison.

Conclusion:

The evidence, although of low/moderate certainty, indicates that rTMS, compared to sham stimulation, may be a safe and effective procedure in reducing the severity of depressive symptoms, treatment response rate and remission rate during short-term follow-up. Compared to ECT, the evidence on the efficacy and safety of rTMS is very limited and no firm conclusion can be drawn. More studies with rigorous methods that minimize risks of bias and provide longer-term follow-up are needed.

Justificación

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica no invasiva que por inducción de una corriente en el cerebro modula la actividad en determinadas regiones corticales y circuitos neuronales asociados. Desde su incorporación, se ha producido un rápido incremento en las aplicaciones de la EMT en la clínica y en la investigación, gracias a su uso como complemento de otros métodos neurocientíficos en el estudio de vías motoras centrales, o para el estudio de la excitabilidad cortical y el mapeo de funciones cerebrales corticales.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) hace referencia a la EMT aplicada de forma rítmica y repetida durante más de una sesión. Existen diferentes patrones de aplicación, pero según la literatura lo más frecuentemente utilizado son 5 sesiones a la semana durante 4 o 6 semanas, con un total de 20 a 30 sesiones. La EMTr puede administrarse utilizando alta frecuencia de estimulación (5-20 Hz) o baja frecuencia (1-5 Hz). Con las estimulaciones repetidas se puede conseguir generar cambios en las conexiones sinápticas de regiones cerebrales específicas, incrementando o disminuyendo la actividad de estas hasta alcanzar valores normales.

Aunque algunos ensayos clínicos han indicado que la EMTr también puede ser una opción terapéutica para un amplio número de patologías neurológicas y neuropsiquiátricas, tales como el dolor crónico, el ictus, o la enfermedad de Parkinson, el trastorno depresivo mayor es la condición donde la aplicación de la EMTr se ha estudiado más extensamente. El continuo avance de esta tecnología y el volumen de evidencia publicado al respecto justifican la necesidad de evaluar esta tecnología. Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Introducción

Descripción del problema de salud

El trastorno depresivo mayor (TDM), un subtipo de depresión, es una afección psiquiátrica que se manifiesta clínicamente por cambios en el estado de ánimo y la cognición, así como por una pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras^{1,2}. Se trata de un trastorno mental altamente prevalente e incapacitante asociado con una morbilidad y mortalidad significativas³.

De etiología multifactorial y no bien conocida a pesar de los avances en nuestra comprensión de la neurobiología del TDM, se estima que la contribución genética a este trastorno es aproximadamente del 35%⁴. Asimismo, determinados factores ambientales, como el abuso sexual, físico o emocional durante la niñez, están fuertemente asociados con el riesgo de desarrollar TDM⁵. No obstante, y aunque ningún mecanismo propuesto ha podido explicar todos los aspectos de la enfermedad, a nivel de la estructura cerebral este trastorno se asocia con un volumen hipocampal más pequeño, así como con cambios en la activación o conectividad de ciertos circuitos neuronales, como las redes de control cognitivo y afectivo⁶. Junto a estas alteraciones estructurales, en el desarrollo del TDM también están implicadas alteraciones de la función cerebral que afectan a los principales sistemas neurobiológicos que median la respuesta al estrés, incluido el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, el sistema nervioso autónomo y el sistema inmunológico⁷.

El TDM se define por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores sin antecedentes de manía o hipomanía². El episodio depresivo mayor se caracteriza por la aparición de cinco o más de los siguientes síntomas prácticamente a diario durante al menos dos semanas consecutivas: tristeza o estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, pérdida de interés o placer en la mayoría o en todas las actividades (anhedonia), insomnio o hipersomnia, pérdida o aumento significativos de peso o apetito, retraso psicomotor o agitación, fatiga o falta de energía, disminución de la capacidad para concentrarse y pensar o tomar decisiones, pensamientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, así como pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida o intento de suicidio. Estos síntomas causan una angustia significativa o deterioro psicosocial en el paciente, lo que lleva a interrupciones en las actividades diarias y las funciones psicosociales. El TDM se diagnostica en pacientes con antecedentes de al menos un episodio depresivo mayor y sin antecedentes de manía o

hipomanía; además, el episodio depresivo no está causado por sustancias o medicamentos (como el alcohol, beta-bloqueantes, corticoides, etc) o condiciones médicas generales concurrentes (como el hiper/hipotiroidismo, anemia grave, infecciones, etc.)^{2,8}.

No obstante, ninguno de los síntomas asociados al diagnóstico de TDM es patognomónico de este trastorno, ya que cada uno de estos síntomas también puede aparecer en otras enfermedades psiquiátricas, así como en trastornos médicos generales⁸. De hecho, el conjunto de síntomas que caracterizan un episodio depresivo mayor y el TDM se superponen con los síntomas depresivos que aparecen en otras enfermedades como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Además, los episodios de depresión mayor pueden variar en un mismo paciente o entre distintos pacientes puesto que la combinación de síntomas en un episodio difiere de la combinación en otros episodios. Por tanto, y puesto que el TDM probablemente representa una serie de enfermedades diferentes que difieren en su patogenia, presentación clínica y respuesta al tratamiento^{9,10}, su evolución clínica es heterogénea con grandes variaciones en cuanto a remisión y cronicidad. De esta forma, los pacientes pueden experimentar un único episodio depresivo mayor, seguir un curso muy recurrente con resolución completa de los síntomas entre episodios o pasar gran parte de su vida luchando con síntomas fluctuantes y persistentes. Además, los episodios depresivos pueden variar en intensidad desde estados que producen un deterioro limitado que pasan desapercibidos, hasta estados catatónicos o psicóticos que hacen que el paciente sea incapaz de cuidarse a sí mismo. De hecho, aunque la gran mayoría de los episodios depresivos mayores finalmente se resuelven^{11,12}, algunos pacientes permanecen enfermos durante gran parte de su vida (hasta el 59% del tiempo durante un seguimiento de 12 años, según una serie prospectiva¹³) debido a recurrencias y/o episodios prolongados. En este sentido, factores como la gravedad de los síntomas, la presencia de comorbilidad psiquiátrica y un historial de trauma infantil son predictores de un curso de la enfermedad menos favorable^{14,15}. El TDM se considera un trastorno muy recurrente ya que la tasa estimada de recurrencia a los dos años tras la recuperación de un episodio es superior al 40%, alcanzando aproximadamente el 75% a los cinco años después de sufrir dos episodios¹⁶.

Carga de la enfermedad

El TDM constituye un problema grave de salud pública, puesto que es el tipo más común de enfermedad mental y tiene un carácter recurrente e incapacitante en muchas de las personas a las que afecta¹⁷.

En términos de prevalencia, las estimaciones varían ampliamente en la literatura debido principalmente a la falta de uniformidad en los criterios utilizados para definirla^{18,19} y a sus variaciones entre distintas culturas y países. No obstante, este diagnóstico se encuentra entre los trastornos de salud mental más frecuentes a nivel mundial. Así, las tasas de prevalencia estimadas a lo largo de la vida oscilan entre el 2,9% y el 21,0%, con una prevalencia media del 10,6%, según los datos recogidos en 29 países²⁰. Estos datos llevaron a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificara este trastorno como la undécima causa de discapacidad y mortalidad en el mundo en 2010²¹. El último informe de la OMS indica que la depresión se ha convertido en una enfermedad mundial común, que afecta a más de 264 millones de personas de todas las edades en todo el mundo²², entre las que 175 millones sufren concretamente TDM, considerándose un factor que contribuye en gran medida a la carga general de morbilidad en 2020. En Europa, se estima que el TDM afecta al 3,15% de la población total²³ y en España constituye uno de los trastornos psiquiátricos que se diagnostica con más frecuencia en la población general con una prevalencia anual entorno al 4% y una prevalencia a lo largo de la vida de alrededor del 10,6%^{24,25}.

El TDM también está considerado un trastorno incapacitante, ya que se ha asociado a una disminución de la calidad de vida, deterioro funcional y tiene un fuerte impacto negativo en la situación laboral y la productividad profesional de las personas que lo sufren²⁶. De hecho, el TDM se asocia a una mortalidad y morbilidad considerable²⁷, de forma que constituye el tercer factor entre todas las afecciones médicas que más contribuye a la carga de enfermedades crónicas, medido por los "años vividos con discapacidad"²⁶. En este sentido, este trastorno está asociado a un mayor riesgo de desarrollar patologías como la diabetes *mellitus*, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, hipertensión, obesidad, cáncer, deterioro cognitivo²⁸ y enfermedad de Alzheimer²⁹, lo que aumenta aún más la carga de la enfermedad. También se asocia con un mayor riesgo de sufrir otros trastornos psiquiátricos, incluyendo entre los más frecuentes al trastorno de estrés postraumático, el trastorno bipolar, el trastorno de pánico y el trastorno de ansiedad generalizada³⁰. En cuanto a la asociación del TDM con la mortalidad, el TDM aumenta el riesgo de muerte en un 60-80%³¹, tanto en la población general como en poblaciones con enfermedades médicas específicas. Además, el TDM constituye uno de los

principales factores de riesgo de suicidio³², representando entre el 59 y el 87%³³ del millón de vidas perdidas cada año a nivel mundial por esta causa³⁴.

Tecnología alternativa en uso

Los principales objetivos del tratamiento y manejo durante la fase aguda del TDM (entre las 8 y 12 semanas) son lograr la remisión completa de los síntomas y restaurar la calidad de vida y el funcionamiento habitual del paciente, además de prevenir recurrencias durante la fase de mantenimiento (entre los 6 y los 24 meses)³⁵. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica coinciden en que la psicoterapia y la farmacoterapia constituyen las dos opciones principales para el tratamiento inicial de los pacientes con episodios depresivos mayores, bien de forma aislada o en combinación³⁶⁻³⁸. Los antidepresivos convencionales van dirigidos a actuar sobre las principales vías neuroquímicas y sistemas de neurotransmisores que se cree que están implicados en el TDM (como la serotonina, noradrenalina y dopamina). Entre ellos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos que se recetan con más frecuencia. No obstante, y a pesar del uso generalizado de la terapia farmacológica y cognitiva, estas intervenciones están asociadas a variaciones considerables en su eficacia. De hecho, se ha observado que la eficacia de los antidepresivos depende de la gravedad de los síntomas, de forma que en los pacientes en los que los síntomas son leves y moderados, la medicación antidepresiva puede no llegar a ser significativamente más beneficiosa que el placebo³⁹ y se asocia a una mayor probabilidad de sufrir efectos adversos, especialmente con el uso de ISRS⁴⁰. De esta manera, solo el 40-60% de los pacientes con TDM logran la remisión de los síntomas después de un tratamiento inicial antidepresivo independientemente del fármaco elegido⁴¹. Aunque no existe una definición universalmente aceptada de “depresión resistente al tratamiento”, la definición utilizada con más frecuencia es la falta de respuesta al tratamiento previo con un mínimo de dos fármacos antidepresivos a las dosis y duración adecuadas⁴². Si bien hay consenso entre los expertos en cuanto al requisito de dos tratamientos fallidos, no existe acuerdo en cuanto a la definición de la dosis, la duración o las medidas de resultado de dicha respuesta. Las revisiones recientes suelen definir la falta de respuesta como “falta de disminución de la gravedad de la sintomatología depresiva en al menos un 50%”⁴³ y la duración propuesta para el mantenimiento del tratamiento farmacológico es típicamente entre 4 y 12 semanas^{42,44}. La resistencia al tratamiento se observa con frecuencia en la práctica clínica, llegando incluso a estar presente hasta en un 50-60% de los pacientes con TDM^{45,46}. Además, entre los pacientes con TDM que no han respondido al tratamiento de primera línea, aproximadamente dos ter-

cios requieren intentos adicionales de tratamiento para conseguir la remisión completa de los síntomas⁴⁷. Con todo, apenas el 70% de los pacientes consiguen la remisión total de los síntomas tras cuatro ciclos sucesivos de tratamiento farmacológico⁴⁸. El grado de resistencia al tratamiento puede variar mucho de un paciente a otro ya que se ha asociado a factores como la predisposición genética, la edad avanzada, el estado civil, la duración prolongada del episodio depresivo actual, un riesgo moderado-alto de riesgo suicida, la comorbilidad con trastornos de ansiedad y personalidad⁴⁹, así como un número elevado de ingresos hospitalarios^{50,51}. La remisión y resistencia al tratamiento en el TDM se asocia con una peor calidad de vida, mayor comorbilidad, mayor uso de recursos, discapacidad social y ocupacional y peores resultados terapéuticos^{41,52}. La terapia electroconvulsiva (TEC) se considera el tratamiento de neuroestimulación más eficaz para la depresión mayor grave que no ha respondido a ningún otro tratamiento⁵³. La técnica utiliza un dispositivo que emite al cerebro breves estímulos eléctricos para inducir una convulsión. Aunque en los últimos años, la técnica ha mejorado mucho y puede proporcionar un alivio más seguro a los pacientes con depresión mayor grave⁵⁴, precisa del uso de anestesia y relajantes musculares para proporcionar una amnesia de todo el episodio, minimizar la contracción muscular y controlar la respuesta cardiovascular a la aplicación de la técnica.

Estas limitaciones de la terapia habitual de pacientes con TDM resistente al tratamiento han llevado a centrar las investigaciones en el descubrimiento de nuevos tratamientos efectivos. Estas nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del TDM se encuentran dentro del ámbito de la neuromodulación, bien con carácter invasivo (como la estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda invasiva, la neurocirugía ablativa y estimulación cortical directa) o no invasivo. Los principales procedimientos disponibles de neuromodulación no invasiva son la TEC y la estimulación magnética transcraneal repetitiva. Como se ha señalado, la TEC está considerada como un tratamiento eficaz para la TDM resistente a tratamiento farmacológico⁵⁵, sin embargo, su empleo se ha asociado con ciertos efectos adversos, así como a determinadas limitaciones logísticas, rechazo del paciente y altas tasas de recaída^{56,57}.

En la última década se han producido avances significativos en la comprensión y el uso de nuevos tratamientos, como es el caso de la estimulación cerebral no invasiva, con efectos secundarios limitados, concretamente la estimulación magnética transcraneal (EMT).

Descripción de la tecnología

La EMT es un procedimiento de estimulación cerebral no invasiva que consiste en la aplicación de pulsos magnéticos repetidos sobre el cuero cabelludo para generar una corriente eléctrica en la corteza cerebral, provocando efectos electrofisiológicos que modifican la excitabilidad neuronal en el área objetivo y las redes cerebrales interrelacionadas^{58,59}. Durante el tratamiento con EMT los pacientes realizan sesiones repetidas de terapia a diario, generalmente durante una serie de 4 a 6 semanas, y con frecuencia van seguidas de un período corto de disminución gradual de la estimulación. Durante cada una de estas sesiones, los pulsos de EMT se aplican a una región cortical definida de forma específica, que generalmente se sitúa en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL)⁶⁰, aunque algunos ensayos han dirigido la estimulación a la corteza prefrontal dorsomedial⁶¹ o a dos zonas cerebrales distintas de forma secuencial o simultánea⁶².

El equipo de EMT consta de un generador de pulsos de alta corriente con capacidad para producir una corriente de descarga de varios miles de amperios. Esta corriente fluye a través de una bobina de hilo conductor de cobre recubierta por una carcasa de plástico, lo que genera un pulso breve con intensidades de campo de hasta varios Teslas. Para llevar a cabo el procedimiento, la bobina se coloca sobre la cabeza del paciente y genera un campo magnético transitorio de alta intensidad. Dicho campo magnético se propaga en el espacio y atraviesa con poca atenuación los tejidos extracerebrales (cuero cabelludo, hueso craneal, meninges y líquido cefalorraquídeo). La frecuencia con la que cambia este campo magnético induce una corriente eléctrica secundaria en cualquier material conductor cercano, que en este caso es la unidad celular-funcional cerebral con actividad eléctrica (la neurona). El campo eléctrico inducido por los pulsos de EMT despolariza de forma selectiva la superficie axonal activando las redes neuronales en la corteza cerebral que están situadas a 1,5-2 cm por debajo de la bóveda craneal. Esto promueve una serie de cambios de tipo electrofisiológico (potenciales de membrana), bioquímico (señalización, neurotransmisores, genes, etc.) y celular (crecimiento, diferenciación, etc.) con efectos locales y remotos sobre la función neuronal que finalmente conducen a cambios neuroplásticos⁶³. Dado que esta terapia se aplica de forma transcraneal, permite estimular el tejido nervioso de forma indolora e incruenta, a la vez que regula de forma controlada la actividad cerebral.

El grado de acción de la corriente generada a nivel cerebral y los efectos de esta estimulación sobre la función neuronal dependen de numerosos factores y parámetros físicos y biológicos. Algunos de estos factores están asociados a las características de la bobina (forma, tamaño, tipo y orientación, distancia entre la bobina y el cerebro), del campo

magnético (intensidad, frecuencia del pulso, duración del tren, intervalo entre trenes y número de pulsos por sesión), así como de la orientación de los elementos neuronales excitables en el cerebro⁶⁴⁻⁶⁷.

En relación al tipo de bobina, las aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration-FDA*) para el tratamiento con EMT en pacientes con depresión incluyen las bobinas en forma de ocho (con o sin un núcleo de hierro)⁶⁸ o las bobinas en forma de H⁶⁹, mientras que las bobinas con otras geometrías se emplean en el ámbito de la investigación. Las bobinas en forma de ocho producen una estimulación relativamente focal en la corteza prefrontal (con un "punto caliente" debajo de la intersección de las dos "alas" redondas) con un profundidad de 1-2 cm⁷⁰. En cambio, la bobina H1 produce una estimulación bilateral en amplias regiones de la corteza frontal (izquierda mayor que derecha) y permite una caída más lenta en la intensidad del campo magnético⁷¹. En cuanto a los métodos de posicionamiento de la bobina de EMT y la localización de los elementos neuronales excitables, se han empleado diversas técnicas con distintos grados de precisión, incluyendo la colocación de la bobina 5, 5,5 o 6 cm por delante de la corteza motora, el sistema internacional 10-20, los marcos estereotácticos, y las tecnologías de posicionamiento sin marco guiadas por neuroimagen⁷².

La intensidad del campo magnético que se emplea como tratamiento depende del nivel de excitabilidad cortical o umbral motor en reposo (UMR) propio de cada paciente. Este umbral se define como la cantidad mínima de energía de un solo pulso requerida por la corteza motora para inducir la descarga de las neuronas motoras y la contracción muscular del pulgar contralateral. El UMR es una medida de la excitabilidad cortical y se establece mediante la aplicación de pulsos de EMT únicos a la corteza motora en el lugar del tratamiento y la evaluación de la intensidad mínima de estimulación necesaria para producir una contracción muscular regular en la mano. De esta forma se identifica en cada paciente la localización óptima para obtener una respuesta motora y el umbral motor individual (UMI). Esto se puede evaluar mediante electrofisiología, pero generalmente se evalúa mediante inspección visual. Puesto que se ha observado que la combinación de breves períodos de pulsos de EMT con intervalos entre trenes relativamente largos maximiza la seguridad, el número de pulsos por sesión autorizado por la FDA es de 3.000 para la bobina en forma de ocho⁷³ y de 1.980 para la bobina H1⁷⁴.

Evolución de la tecnología

La EMT es una técnica de neuroestimulación y neuromodulación, basada en el principio de inducción electromagnética de un campo eléctrico sobre determinadas regiones cerebrales⁶⁶. Este principio, enunciado por Michael Faraday en 1831, consiste en que todo flujo de corriente variable en el tiempo crea un campo magnético que, a su vez, puede inducir un campo eléctrico (y una corriente secundaria) en un medio conductor cercano. La primera idea de usar la estimulación magnética de forma transcraneal, o algo similar, para alterar la función neuronal se remonta a principios del siglo XX. En 1902, dos psiquiatras de Viena, Pollacsek y Beer, presentaron una patente dirigida al tratamiento de la depresión y las neurosis mediante un dispositivo electromagnético con un parecido sorprendente a los dispositivos actuales de EMT. Ochenta y tres años después de este descubrimiento, en 1985, Barker y sus colaboradores^{75,76} crearon un dispositivo electromagnético con suficiente potencia para inducir corrientes a nivel focal en la columna vertebral. Rápidamente sus desarrolladores se dieron cuenta de que su dispositivo también podía estimular de forma directa y no invasiva el cerebro humano a través del cráneo y propusieron el primer estimulador magnético, dando lugar al inicio de la era moderna de la EMT y sentando las bases para su uso clínico posterior⁷⁷.

En 2008, la FDA aprobó el primer sistema comercial de sistema *NeuroStar TMS* (Neuronetics, Inc., Malvern, PA, EE. UU.) para el tratamiento de pacientes adultos con TDM sin mejoría satisfactoria tras el tratamiento con un medicamento antidepresivo previo con una duración y dosis mínima efectiva o superior durante un episodio depresivo actual. Esta aprobación se basó en los resultados observados en un estudio aleatorizado multicéntrico y controlado con 301 pacientes que mostró que la EMT prefrontal diaria era un tratamiento eficaz y bien tolerado para ciertos pacientes con depresión mayor frente a la simulación^{73,78}. Desde entonces, se han autorizado cuatro dispositivos de EMT adicionales: el sistema *Brainsway Deep Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)* (Brainsway, Har Hotzvim, Jerusalén; número 510k: K122288), el sistema de EMT de terapia rápida (Magstim, Filadelfia, Pensilvania; número 510k: K143531), *MagVita System* (MagVenture, Atlanta, Georgia; número 510k: K150641) y *NeuroSoft TMS* (TeleEMG, LLC, Los Ángeles, California; número 510k: K160309). En nuestro entorno, el marco regulatorio nacional para la EMT en pacientes con TDM se encuentra en evolución. La EMT se usa a menudo con intención terapéutica en pacientes con depresión resistente al tratamiento, así como en poblaciones de pacientes que no han respondido o tolerado intentos previos con medicación antidepresiva, incluso si no se les ha diagnosticado depresión resistente al tratamiento^{72,79}.

EMTr estándar y modalidades

La EMTr consiste en la estimulación cerebral con trenes de pulsos de baja frecuencia (≤ 1 Hz, con un rango de 0,5-1 Hz) o alta frecuencia (≥ 5 Hz, con un rango de 5-20 Hz), repetida durante intervalos de tiempo muy cortos (milisegundos). Este tipo de estimulación de alta y baja frecuencia tiene la capacidad de producir cambios en la excitabilidad corticoespinal con efectos excitadores e inhibidores (respectivamente) sobre la función neuronal que permanecen durante más tiempo del que comprende la propia sesión de EMTr. La eficacia antidepressiva de la EMTr de alta y baja frecuencia aplicada sobre la CPFDL izquierda y derecha ha sido ampliamente estudiada^{72,80,81}, aunque también se han identificado otras zonas diana de estimulación potencial en pacientes con sintomatología depresiva como es el caso de la corteza prefrontal dorsomedial⁶¹.

No obstante, no todos los pacientes con TDM pueden beneficiarse de una intervención estándar de EMTr⁸², por lo que también se están estudiando una serie de variaciones en su aplicación que dan lugar a nuevas modalidades de EMTr que tienen el objetivo de mejorar la respuesta a los antidepressivos y la tasa de remisión en pacientes con depresión, especialmente aquellos casos refractarios a tratamientos antidepressivos adecuados. Entre los diferentes patrones de estimulación de las nuevas modalidades de EMTr propuestas en la práctica clínica para el tratamiento de pacientes con episodios de depresión mayor, se incluyen las siguientes:

1. Estimulación de ráfagas *theta* (ERT) (*theta burst*). Entre los protocolos de EMTr desarrollados recientemente, la ERT es la modalidad más estudiada en el contexto clínico⁸³. Se trata de una técnica modificada de EMTr en la que se aplican tres pulsos magnéticos a frecuencias ≥ 50 Hz en ráfagas cinco veces por segundo (cada 200 milisegundos) (a 5 Hz) y una intensidad del 80% del umbral motor activo⁸⁴, con el objetivo de imitar los ritmos *theta* endógenos⁸⁵. Este tipo de estimulación parece ejercer efectos más duraderos sobre la transmisión sináptica y excitabilidad de la corteza motora que la EMTr convencional a la vez que precisa un menor tiempo de estimulación (por ejemplo, 6 minutos por sesión frente a 30 a 40 minutos, respectivamente)⁸⁶. La ERT presenta dos modalidades con diferentes protocolos posibles⁸⁷: una aplicada de forma intermitente (ERTi) y otra de forma continua (ERTc). En la ERTi, de naturaleza excitatoria, se aplican 600 pulsos en 20 trenes de 2 segundos de ráfagas *theta* cada 10 s (es decir, 2 segundos de ráfagas *theta* seguidas de 8 segundos de descanso), potenciando la neuroplasticidad a largo plazo. En cambio, la ERTc conduce a una inhibición predominante y consiste en la aplicación de trenes de ráfagas *theta* (3 pulsos de 50 Hz cada 200 ms), a 5 Hz durante 20 segundos (300 pulsos en total) o 40 segundos (600 pulsos en total)⁸⁸. Otro subtipo dentro

de esta modalidad de estimulación es la ERT con frecuencia de ráfaga ajustada en la que se utilizan frecuencias de ráfagas distintas de 50 Hz, por ejemplo, con 20 Hz (ERT-20 Hz).

2. EMTr/ERTi acelerado e intensivo. Se trata de modalidades con protocolos “comprimidos” en los que se aplican múltiples sesiones de tratamiento de EMTr / ERT al día (2 a 5 sesiones) durante varios días (2 a 6 días) o en un período corto de tiempo (10 días), de forma que el número total de sesiones de tratamiento es similar al curso estándar de EMTr^{60,89}. La diferencia entre el tratamiento intensivo y acelerado es que el primero se centra en proporcionar la misma respuesta clínica que el ciclo completo del protocolo estándar de EMTr en menos días de tratamiento, pero el segundo se centra en proporcionar respuestas más rápidas⁸⁹. Otro protocolo más agresivo, llamado ERTi espaciado (ERTip), consiste en la estimulación con ERTi estándar triple (ERTip, 1800 pulsos por sesión) aplicando 10 sesiones por día durante cinco días consecutivos⁹⁰.

3. Estimulación de cuádruple pulso (ECP). Este tipo de EMTr se caracteriza por la repetición de trenes de 4 pulsos monofásicos separados por intervalos de 1,5-1,25 milisegundos. Este patrón de estimulación tiene un efecto sobre la corteza cerebral probablemente a través de la acción sobre circuitos excitatorios, que puede ser de tipo estimulador (cuando se utilizan intervalos interestímulos cortos) o de tipo inhibitor (si se emplean intervalos más prolongados)⁹¹. Sin embargo, estos protocolos aún no se han estudiado en pacientes con sintomatología depresiva^{71,92}.

4. EMT de cebado (EMTc). Se trata de una variante de la EMT de baja frecuencia, y consiste en un protocolo específico en el que se practica en primer lugar una EMT de baja intensidad y alta frecuencia (conocido como "estimulación de cebado"), seguido del tratamiento principal con EMTr de baja frecuencia en la CPFLD derecha⁹³.

Otra modalidad disponible en la práctica clínica y sustancialmente diferente a la forma estándar es la EMT profunda, la cual utiliza una configuración específica de bobina más novedosa (llamada bobina en H y con forma similar a un casco) que permite estimular volúmenes cerebrales más profundos y extensos que la EMTr convencional. Además, también existen una serie de técnicas que representan variaciones de EMTr, entre las que destacan las siguientes:

- EMTr de dosis alta: en la que se aplican más pulsos de lo habitual durante el mismo período de tiempo de tratamiento (p. ej., 6000 pulsos por sesión).
- EMTr bilateral: en la que la EMTr de alta frecuencia sobre la DLPFC izquierda se combina con la estimulación de baja

frecuencia de la DLPFC derecha (bien de forma simultánea o secuencialmente).

- EMTr sincronizada: en esta modalidad la estimulación está sincronizada con la frecuencia alfa de un individuo, lo que permite el uso de una energía de campo magnético más baja que conduce a una mayor comodidad del paciente durante la estimulación.

Efectos y mecanismos biológicos

Los mecanismos subyacentes por los que la EMTr produce sus efectos terapéuticos están empezando a descubrirse. Se ha postulado que probablemente estén relacionados en gran parte con los procesos de plasticidad neuronal y con fenómenos de potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP)⁹⁴ de la transmisión sináptica producidos a su vez por los cambios celulares y moleculares que genera el campo eléctrico inducido. Estos cambios son producidos por la activación de receptores (N-metil-D-aspartato-NMDA- y α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico[AMPA]) que permiten la entrada de calcio en la neurona y de mensajeros que participan en la neuroplasticidad, a la vez que modulan la liberación de dopamina y serotonina⁹⁵. De forma paralela, el campo magnético intrínseco de la EMTr también tiene efectos macromoleculares e influye sobre la expresión de genes que codifican el factor de crecimiento nervioso y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) y sobre las células gliales, sobre los que actúan inhibiendo mecanismos apoptóticos y activando fenómenos neurotróficos. Además, crece la evidencia sobre el potencial efecto de la EMTr en la modificación del flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo de la glucosa, la excitabilidad neuronal en el área estimulada, así como en las regiones cerebrales interconectadas⁹⁶.

En el caso concreto de pacientes con TDM, se desconoce el mecanismo de acción de la EMTr y constituye un área principal de investigación⁹⁷. Con base en los resultados obtenidos por los escasos estudios que han analizado los efectos de la EMTr en los sistemas de neurotransmisores en pacientes con TDM, parece que determinadas alteraciones en los niveles de ácido γ -aminobutírico (GABA) y glutamato pueden ser la base del mecanismo por el cual la EMTr ejerce su efecto como tratamiento en estos pacientes^{98,99}. Otros autores sugieren que un posible mecanismo de acción podría ser la activación del sistema dopaminérgico, puesto que el tratamiento con EMTr se ha asociado a mejoras de los síntomas psicomotores, como una reducción de la lentitud motora en el movimiento corporal y el habla, aumento del volumen de la voz e inexpressividad facial⁹⁹.

Aspectos relacionados con la seguridad y contraindicaciones

La EMTr se considera un procedimiento seguro^{66,100}, con escasos efectos secundarios. Los efectos secundarios de la EMTr son más comunes después de tratamientos con alta frecuencia y son descritos como leves y pasajeros, tales como molestias y espasmos transitorios en el cuero cabelludo durante la estimulación, así como cefaleas y/o dolor cervical que, en casos raros de persistencia, se alivian mediante la toma de analgésicos convencionales^{66,92} o productos analgésicos tópicos antes del tratamiento⁷². El riesgo de sufrir un síncope y convulsiones tónico-clónicas, son eventos poco frecuentes durante la EMTr. La respuesta vasovagal al dolor, particularmente en el contexto de un aumento de la ansiedad, hipoglucemia, hiperventilación o deshidratación, puede resultar en cuadros sincopales durante o después de la sesión de EMTr. El riesgo de convulsiones está relacionado con la estimulación directa de la corteza motora o la estimulación de áreas cerebrales adyacentes con propagación de la excitación neuronal a la corteza motora⁷². También se han descrito otros efectos secundarios menos frecuentes como la inducción de episodios de manía o hipomanía y los trastornos de la audición, si bien se ha observado que con el uso de protección auditiva de un mínimo de hasta 30 dB, la audición no se ve afectada por la EMTr. El calentamiento excesivo de la bobina EMT es un evento raro que se asocia principalmente con el uso continuo del dispositivo con trenes largos y alta intensidad, y que puede provocar incomodidad en el paciente y, teóricamente, posibles quemaduras en el cuero cabelludo.

La EMTr está contraindicada en los pacientes con epilepsia no controlada, así como en pacientes con dispositivos electrónicos corporales (estimuladores cerebrales profundos, implantes cocleares, estimuladores del nervio vago, etc.) y elementos ferromagnéticos o magnéticos intracraneales y/o superficiales en los 30 cm alrededor del área de tratamiento (electrodos o estimuladores implantados, clips de aneurismas, *stents*, bisutería, etc.)¹⁰¹. Las corrientes de Foucault que induce el campo magnético de EMTr en los objetos metálicos generan el movimiento y calentamiento de los mismos, con el consecuente riesgo de lesiones térmicas en los tejidos adyacentes¹⁰². Los niños menores de 2 años, los adolescentes y las mujeres embarazadas representan poblaciones especiales que necesitan tratamientos antidepressivos alternativos seguros y efectivos y figuran entre sus contraindicaciones relativas¹⁰³.

Difusión y uso actual de la EMTr como herramienta terapéutica

En la práctica clínica, ante un paciente candidato a tratamiento con EMTr se realiza una revisión exhaustiva de su estado de salud y una exploración física adecuada, ambas dirigidas a identificar posibles factores de riesgo asociados con la inducción de convulsiones durante la EMTr de alta frecuencia⁷². Tras esta primera evaluación, el paciente recibe una primera sesión de tratamiento de EMTr en la que se establece la localización óptima para obtener una respuesta motora y el UMI. La ubicación óptima del UMI a veces se usa como punto de referencia para identificar la ubicación del tratamiento en la corteza prefrontal, por lo que cometer imprecisiones a la hora de encontrar su ubicación puede conllevar riesgos de disminución de la eficacia antidepresiva y un mayor riesgo de inducción de convulsiones.

La EMTr es generalmente un procedimiento ambulatorio y durante la sesión de tratamiento los pacientes están despiertos y sentados en una silla reclinable. No se precisa el uso de anestesia, y la duración habitual de cada sesión es de entre 30 y 40 minutos¹⁰¹. La EMTr se puede aplicar con o sin medicación concurrente¹⁰⁴, aunque dado el beneficio potencial de mantener el tratamiento farmacológico de los pacientes, su continuación es razonable siempre que se controle cuidadosamente el umbral motor para asegurarse de que la intensidad de la estimulación no excede el rango de seguridad recomendado. Las medidas de seguridad para la aplicación de la EMTr incluyen el uso de protección auditiva (como por ejemplo el uso de tapones o auriculares), así como mantener disponibles medicamentos anticonvulsivos y oxígeno para el tratamiento de posibles convulsiones. Además, es recomendable que todos los profesionales que van a intervenir en el procedimiento reciban formación certificada o capacitación entre pares, de forma que estén preparados para el reconocimiento y manejo inicial de las crisis convulsivas¹⁰¹.

Numerosos estudios han investigado el uso terapéutico y el beneficio clínico de la EMTr en pacientes con diferentes trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo los trastornos del estado de ánimo¹⁰⁵, depresión perinatal¹⁰⁶, trastorno bipolar¹⁰⁷, trastorno de pánico¹⁰⁸, trastorno de despersonalización¹⁰⁹, trastorno de estrés postraumático¹¹⁰, y esquizofrenia¹¹¹. Sin embargo, en la actualidad no disponemos de suficiente evidencia para respaldar su uso clínico rutinario en estas poblaciones y no está aprobado por la FDA a la espera de pruebas de seguridad y eficacia. En el ámbito concreto de los trastornos depresivos, el uso de la EMTr está aprobado, desde octubre de 2008, por la FDA para el tratamiento de la depresión resistente a al menos un fármaco antidepresivo¹¹² y, desde 2018, para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo¹⁰⁴.

El uso de la EMTr en el ámbito clínico de los trastornos de ánimo ha crecido considerablemente en la última década, en la que se han desarrollado nuevos protocolos e introducido mejoras en los dispositivos de estimulación. Actualmente se están explorando combinaciones de EMTr con otras técnicas neurofisiológicas y pruebas de imagen cerebral (como la resonancia magnética funcional y el electroencefalograma), y se están estudiando los resultados derivados de utilizar un número mayor de sesiones con una estimulación más larga⁶⁶. En el campo concreto del TDM, ha habido muchos ensayos clínicos que han investigado la eficacia y seguridad de la EMTr. Pese a ello, la inconsistencia entre sus resultados es una constante, debido en muchos casos a su limitado poder estadístico derivado del empleo de pequeños tamaños muestrales o diseños unicéntricos. Esto, unido al continuo avance de esta tecnología y el volumen de evidencia publicado al respecto justifican la necesidad de evaluar esta tecnología. Por esta razón, y con el objetivo de resumir la mejor evidencia disponible, el presente trabajo persigue realizar una revisión sistemática actualizada sobre la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con TDM.

Objetivo

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con diagnóstico de TDM resistente al tratamiento farmacológico.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar el efecto del tratamiento con EMTr sobre la mejoría sintomática, respuesta al tratamiento y remisión de los síntomas de los pacientes con TDM, así como la aceptabilidad y los posibles efectos adversos asociados a su aplicación.
- Comparar los efectos de la EMTr con los obtenidos por la estimulación simulada o el tratamiento con terapia electroconvulsiva.
- Identificar y explorar los factores relacionados con la intervención y el diseño del ensayo que pueden estar asociados con la efectividad de la EMTr.

Estos objetivos se podrían traducir en la siguiente pregunta de investigación: ***¿Cuál es la eficacia (en términos de mejoría sintomática, respuesta al tratamiento y remisión de los síntomas) y seguridad de la EMTr (en términos de aceptabilidad y efectos adversos) en pacientes con diagnóstico de TDM resistente a tratamiento farmacológico?***

Metodología

1. Tipo de estudio

El presente informe está basado en una revisión sistemática de la literatura científica elaborada de acuerdo a las recomendaciones recogidas en el manual Cochrane para revisiones sistemáticas y metanálisis¹¹³, y redactada según las directrices de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹¹⁴. La certeza de la evidencia para cada uno de los resultados claves se calificó siguiendo la metodología del Sistema GRADE¹¹⁵.

2. Búsqueda

2.1. Identificación de la evidencia

Inicialmente se llevó a cabo una primera búsqueda exploratoria para identificar evidencia que proporcionara una idea del volumen de literatura disponible sobre el tema de estudio y permitiera identificar los términos clave a utilizar en la estrategia de búsqueda. Esta búsqueda exploratoria puso de manifiesto la existencia de un extenso cuerpo de evidencia disponible en la literatura científica con potencial para responder nuestra pregunta clínica. Por ello, decidimos estratificar la búsqueda en dos fases: una primera fase de identificación de estudios de síntesis de evidencia (es decir, revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías), seguida de una segunda fase de búsqueda dirigida a identificar ensayos clínicos publicados con posterioridad a la fecha de búsqueda del estudio secundario seleccionado como fuente de evidencia.

Búsqueda de estudios de síntesis de evidencia

Para desarrollar la primera etapa de la búsqueda, diseñamos estrategias específicas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-*Outcomes*-) empleando terminología libre y controlada para identificar revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías publicados hasta el momento y potencialmente útiles como fuente de evidencia de partida. El objetivo de esta primera etapa de búsqueda era identificar y seleccionar el estudio de síntesis más idóneo en función de su alcance, criterios de selección y calidad metodológica utilizando la herramienta AMSTAR 2¹¹⁶ para su posterior actualización en

la siguiente etapa de búsqueda. En esta primera etapa de búsqueda se utilizaron las siguientes fuentes de información:

- Medline: Ovid MEDLINE(R) and *Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily*, hasta el 10 de diciembre de 2021,
- EMBASE (*Excerpta Medica Data Base*): Interface: Embase.com, hasta el 14 de diciembre de 2021,
- *Cochrane Library*, hasta el 21 de diciembre de 2021,
- PsycINFO (EBSCO), hasta el 21 de diciembre de 2021,
- *International HTA database (INAHTA)*, hasta el 16 de diciembre de 2021,
- *Web of Science (Social Citation Index)*, hasta el 21 de diciembre de 2021.

Las referencias de los estudios secundarios obtenidos se exportaron a la aplicación informática Covidence (<https://www.covidence.org/>) y se tabularon en orden cronológico ascendente. Se filtraron por título y resumen y se recuperaron las versiones a texto completo de los estudios preseleccionados. Los estudios preseleccionados se evaluaron en base a su alcance, criterios de selección y calidad medida con la herramienta AMSTAR 2. Finalmente se seleccionó como base de evidencia una revisión sistemática¹¹⁷ publicada por Gaynes *et al.* en 2014. Por lo tanto, el período de tiempo establecido para la búsqueda de estudios primarios que actualizaran esta revisión se limitó de marzo de 2013 a marzo de 2022.

Búsqueda de estudios primarios

Posteriormente, y una vez seleccionada el estudio de síntesis a actualizar, desarrollamos estrategias de búsqueda específicas según el formato PICO para identificar estudios primarios adicionales, más recientes, que cumplieran con los criterios de selección de la presente evaluación. Se realizó una búsqueda bibliográfica, empleando terminología libre y controlada, de ensayos clínicos aleatorizados publicados desde la última fecha de búsqueda del estudio de síntesis seleccionado como fuente de evidencia (marzo de 2013). Las bases de datos electrónicas consultadas para esta segunda etapa de búsqueda cubrieron un periodo de tiempo comprendido entre la creación de la base de datos hasta marzo de 2022. Las bases de datos consultadas fueron las siguientes:

- *Medline: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily*, hasta el 14 de marzo de 2022,
- *EMBASE (Excerpta Medica Data Base): Interface: Embase.com*, hasta el 18 de marzo de 2022,
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, hasta el 23 de marzo de 2022,
- *PsycINFO (EBSCO)*, hasta el 21 de marzo de 2022,
- *Web of Science (Social Citation Index)*, hasta el 21 de marzo de 2022,

Además, para la identificación de ensayos clínicos en marcha se consultaron también los siguientes recursos:

- *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, hasta el 23 de marzo de 2022,
- *International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN Registry)*, hasta el 23 de marzo de 2022,
- *ClinicalTrials.gov*, hasta el 23 de marzo de 2022,

Para la búsqueda en otras bases de datos complementarias se utilizaron estrategias abiertas empleando texto libre. Las búsquedas no se limitaron por fecha o por idioma. Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas en las principales bases de datos (*MEDLINE*, *EMBASE* y *Cochrane*) durante ambas etapas de la búsqueda se muestran en el Anexo 1 y el Anexo 2.

2.2. Consulta de otros recursos

Además de la consulta en estas bases de datos, se revisaron manualmente las listas de referencias de los estudios identificados en busca de estudios adicionales que estuvieran relacionados con el objetivo de nuestro estudio. En el caso de identificar estudios de datos no publicados y susceptibles de ser incluidos, se contactó con los correspondientes autores para intentar recuperarlos.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Las referencias identificadas durante las búsquedas en las bases de datos electrónicas descritas se importaron en la sección de gestión de referencias de la aplicación informática Covidence (<https://www.covidence.org/>) donde se identificaron y eliminaron las referencias duplicadas. Dos revisores de forma independiente (EML y LAC) filtraron este listado de referencias por título y resumen usando los criterios de inclusión y exclusión especificados en los siguientes apartados.

3.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión se especificaron según el tipo de estudio, los participantes, la intervención, el comparador y los desenlaces objeto de estudio.

Tipos de estudios

En la primera etapa de la búsqueda de estudios de síntesis se incluyeron revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

En la segunda etapa de búsqueda de estudios primarios se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, de diseño tanto paralelo como cruzado, que proporcionaran información adecuada sobre nuestra pregunta de investigación o dicha información se pudiera obtener a través del contacto con sus autores.

Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios en los que todos los pacientes eran adultos (>18 años de edad) y estaban diagnosticados de TDM (unipolar) según criterios validados de acuerdo al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (en las ediciones DSM-3, DSM-4 y DSM-5), la *International Classification of Diseases* (ICD-10), o el uso de la herramienta diagnóstica *Mini-international Neuropsychiatric Interview* (MINI), y que presentaran sintomatología depresiva resistente al tratamiento farmacológico (CIE-10: F32). Aunque establecimos la resistencia al tratamiento como uno o más fracasos de antidepresivos previos después de las dosis (según lo informado por los autores) y duración adecuadas (al menos 4 semanas), en su defecto, también incluimos las poblaciones descritas por los autores del estudio como “resistentes al tratamiento farmacológico” en las que no se especificaba el nivel de dicha resistencia. Esta decisión se basó en que muchos estudios en

poblaciones con TDM resistentes al tratamiento farmacológico no utilizaron una definición clara sobre resistencia al formular sus criterios de inclusión y consideramos que, *a priori*, excluir los estudios en los que no se especificara el número de fallos al tratamiento farmacológico podría no reflejar claramente los resultados observados específicamente en estas poblaciones. No se estableció ninguna restricción con respecto al tratamiento farmacológico concomitante, sexo, edad, grado de discapacidad basal o de intensidad de los síntomas de los pacientes. De hecho, incluimos los estudios en los que sus poblaciones pertenecían a cualquier subgrupo diagnóstico de TDM (leve, moderado o grave y con/sin síntomas psicóticos) así como con o sin remisión completa o parcial.

En el caso de que los estudios primarios incluyeran solo una proporción de los participantes que cumplía nuestros criterios de inclusión (por ejemplo, la inclusión de participantes con TDM y trastorno bipolar), dichos estudios fueron incluidos siempre y cuando los resultados se presentaran de forma desagregada para el subgrupo de pacientes que cumplía los criterios de inclusión de nuestro estudio.

Tipo de intervención

Se incluyeron los estudios en los que se exploraba el efecto terapéutico de la EMTr, tanto en su aplicación unilateral como bilateral y siempre y cuando las sesiones de estimulación reales como las simuladas estuvieran restringidas a la región cerebral, incluyendo las siguientes modalidades:

- la EMTr en ráfagas *theta*,
- la EMTr de alta frecuencia,
- la EMTr de baja frecuencia, y
- la EMT profunda.

No se estableció ninguna restricción con respecto a la frecuencia utilizada, el empleo de bobinas simples o dobles, o la duración e intensidad de la sesión con la que era aplicada la EMTr. Se incluyeron los estudios con intervenciones farmacológicas y/o quirúrgicas concomitantes siempre que fueran administradas de la misma forma tanto en el grupo control como en el grupo tratado con EMTr.

Tipos de comparador

Se incluyeron los estudios en los que la intervención a comparar cumplía una de las siguientes opciones:

- Ausencia de tratamiento, considerando los grupos de pacientes descritos en los estudios como "sin tratamiento".
- Tratamiento habitual, considerando los grupos de pacientes descritos por los estudios como en tratamiento con psicoterapia, fármacos psicotrópicos o cualquier otra terapia no psicofarmacológica.
- EMTr simulada o control activo, referido a los grupos de estudio en los que los pacientes participaban en alguna variante diferente de la intervención experimental, normalmente con un número equivalente de sesiones de estimulación y con un protocolo de estimulación similar, pero sin ser sometidos a la estimulación real planteada para la intervención de estudio.
- Terapia electroconvulsiva (TEC)

Tipos de desenlaces

Se incluyeron los estudios que incluían suficiente información sobre los desenlaces considerados como principales y secundarios relevantes para esta revisión.

Desenlaces principales

Eficacia clínica

Para determinar la eficacia clínica de la EMTr en pacientes con TDM resistente a tratamiento farmacológico se utilizaron los siguientes desenlaces:

- **Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva**, expresado como la diferencia entre la última puntuación al cuestionario durante el seguimiento con respecto a las puntuaciones basales previas a la intervención con EMTr. Para recopilar y analizar la información sobre la sintomatología depresiva de los pacientes, intentamos utilizar el método más homogéneo posible analizando los estudios que utilizaron el mismo instrumento de medida para evitar los inconvenientes de comparar los resultados con datos continuos a través de diferentes escalas de medida. La escala de valoración de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale-HDRS/HAMD-*)¹¹⁸, en sus diferentes versiones, es la más utilizada en estudios psicofarmacéuticos con pacientes deprimidos, por lo que fue considerada la variable de resultado de eficacia de elección para cuantificar los cambios de puntuación. No obstante, también consideramos los desenlaces

que fueran cuantificados mediante alguno de los siguientes cuestionarios o escalas de medida: *Montgomery Ásberg Depression Rating Scale (MADRS)*¹¹⁹, *Beck Depression Inventory (BDI)*¹²⁰ o *Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)*¹²¹ y *Clinical Global Impression (CGI)*¹²². Además, se consideraron otras escalas relevantes cuando no se proporcionaban las puntuaciones a ninguno de los cuestionarios citados anteriormente, como por ejemplo el *Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*.

- **Tasa de respuesta**, entendida como una reducción $\geq 50\%$ en las puntuaciones a dichas escalas para la sintomatología depresiva en un corte de seguimiento o, en su defecto, la descrita por los autores del estudio como “una disminución clínicamente significativa de la sintomatología depresiva”, pero en ambos casos sin alcanzar la remisión completa de la sintomatología depresiva.
- **Tasa de remisión**, entendida como la resolución del síndrome depresivo, que consideramos mediante una puntuación con la escala HDRS ≤ 7 para la versión de 17 ítems y una puntuación ≤ 10 para la versión de 21 ítems < 10 . Para la MADRS, la definición de remisión fue una puntuación de ≤ 8 . En los casos en los que el ensayo usaba una definición de remisión ligeramente diferente, anotamos esta diferencia en la tabla de resumen del estudio e incluimos la información en nuestros análisis cuando, a juicio de los autores, dicha definición no difería sustancialmente de las definiciones anteriores.

Seguridad

Los desenlaces para determinar la seguridad de la EMTr en pacientes con TDM fueron los siguientes:

- **Tolerancia o aceptabilidad al tratamiento:** Medida como el número de pérdidas, abandonos o interrupciones del tratamiento con EMTr por cualquier causa.
- **Efectos adversos**, incluyendo eventos como el síncope, malestar o dolor en el cuero cabelludo, inducción transitoria de hipomanía, pérdida transitoria de la audición, cefalea, espasmos faciales, vértigo, insomnio/somnolencia relacionados con el dispositivo o la confusión leve.
- **Efectos adversos graves.** Se consideraron eventos adversos graves cualquier convulsión, deterioro cognitivo o las corrientes inducidas en dispositivos implantados, así como aquellos eventos adversos que resultaron en muerte, experiencias adversas potencialmente

mortales, ingreso hospitalario, prolongación de la hospitalización existente (durante más de 24 horas), discapacidad o daño permanente así como otros eventos médicos importantes¹²³.

En cuanto a los puntos de corte de seguimiento de estas variables, se resumieron los resultados proporcionados al final del seguimiento. Cuando fue apropiado, y si los datos lo permitían, nuestra intención fue clasificar el seguimiento para cada desenlace estableciendo los siguientes grupos: a) a corto plazo (es decir, con un seguimiento ≤ 6 semanas), y b) a largo plazo (> 6 semanas de seguimiento). Siempre que fue posible, se escogieron los datos que procedían de cuestionarios y escalas publicadas y validadas para medir la variable en cuestión y, en caso contrario, se recopiló información sobre la validez del instrumento para decidir su aceptación.

3.2. Criterios de exclusión

Tipo de estudios

Durante la segunda fase de selección y cribado se excluyeron estudios con cualquier otro tipo de diseño diferente del de ensayo clínico aleatorizado, entre ellos, revisiones narrativas, comentarios, editoriales y cartas, estudios realizados en animales o cualquier estudio que no presentara detalles suficientemente claros sobre los métodos utilizados. También excluimos publicaciones repetidas procedentes de la misma institución (conservamos solo la más reciente y completa) a menos que analizara diferentes variables de resultado.

Tipo de participantes

Se excluyeron los estudios desarrollados en población pediátrica y otras poblaciones no consideradas entre los criterios de inclusión, así como los estudios de experimentación animal. También se excluyeron los estudios que incluyeran pacientes con diagnóstico de TDM bipolar, basándonos en el hecho de que el riesgo de cambio hacia la manía es mayor en los pacientes con un episodio depresivo mayor en el contexto de un trastorno bipolar¹²⁴ y considerando que los trastornos unipolares y bipolares son entidades diagnósticas separadas tal y como se refleja en el DSM-5 (diferencia entre los trastornos bipolares de los trastornos depresivos). Por tanto, incluimos ensayos que evaluaran únicamente a participantes con depresión unipolar. Si los ensayos habían incluido participantes con depresión tanto unipolar como bipolar, decidimos *a priori* incluir solo ensayos cuyos resultados se informaran por separado en el grupo de TDM unipolar. Los estudios limitados a participantes con un tipo específico de TDM como por ejemplo

el TDM posparto, o la depresión secundaria (como por ejemplo la depresión vascular) se excluyeron del presente trabajo.

Tipo de intervención

Se excluyeron de esta revisión los estudios que analizaban los efectos del uso combinado de diferentes técnicas de estimulación magnética transcraneal, así como los siguientes procedimientos de estimulación nerviosa:

- Estimulación magnética funcional,
- Magnetoestimulación no localizada (p. ej., VIOFOR JPS) y estimulación con campos electromagnéticos,
- Estimulación transcraneal con corriente continua (*transcranial direct current stimulation*),
- Estimulación cerebral profunda invasiva,
- Estimulación magnética transcutánea, neuromuscular o de otras localizaciones anatómicas.

4. Selección de los estudios

Se obtuvieron los textos completos de los estudios potencialmente relevantes y de aquellos cuya inclusión era dudosa para comprobar que cumplían de forma explícita los criterios de inclusión/exclusión. Las discrepancias entre ambos revisores se resolvieron por consenso, contando con la participación de un tercer revisor (JBA) en los casos en los que no se llegó a un acuerdo.

Durante todo el proceso se documentó el número de registros obtenidos en la búsqueda, el número de estudios incluidos y excluidos y las razones de la exclusión. Con esta información se diseñó un diagrama de flujo siguiendo las directrices recogidas en la declaración PRISMA¹¹⁴.

5. Extracción de los datos

Un revisor (EML) llevó a cabo la extracción de los datos de cada ensayo clínico a la vez que otro revisor (LAC) validó de forma independiente los datos extraídos. Para ello se utilizaron tablas diseñadas específicamente y disponibles en un formulario Excel compartido en línea entre ambos revisores. Las tablas diseñadas para la extracción de los datos, fueron tablas *ad hoc* y recogían las principales variables incluidas en cada estudio, así como una descripción de todos los estudios incluidos. En los casos en los que faltaban datos o había dudas sobre detalles metodológicos, se contactó con

los autores de los estudios originales. Se extrajo la información de cada uno de los estudios incluidos en relación a las siguientes variables:

- Detalles de la publicación y métodos utilizados: autores, fecha de publicación, diseño del estudio, número de participantes, país /región de procedencia, ámbito, asignación al azar, cegamiento y manejo del abandono de participantes.
- Características clínicas de las poblaciones de estudio: características de los participantes en cuanto a número, género, edad, criterios de selección, criterios diagnósticos para TDM; edad de inicio de TDM y duración de la enfermedad, número de episodios depresivos, duración del episodio actual/último, número de antidepresivos para el episodio actual, puntuación basal (medida con los cuestionarios HAMD/HDRS, MADRS y BDI siempre que esta información estaba disponible), comorbilidades, número de fracasos a ciclos previos medicación adecuada, diferencias basales entre grupos, y definición de "resistencia a la medicación".
- Parámetros técnicos de las intervenciones y los comparadores: tipo y método de estimulación, tipo de bobina, número total de estímulos, frecuencia de repetición, intervalo de estimulaciones, tipo de dispositivo de EMTr, determinación de la posición de la bobina en el cuero cabelludo, área cerebral objetivo, persona que realiza la intervención, intensidad de la estimulación, número de sesiones y período de tratamiento, definición del UMR, duración del estímulo, duración total de la sesión, métodos de simulación y definición de "respuesta".
- Desenlaces: los resultados primarios incluyeron los cambios en la gravedad de la sintomatología depresiva (medida con el cuestionario HDRS), tasa de respuesta, tasa de remisión, aceptabilidad y efectos adversos relacionados con el dispositivo de EMTr. Los datos para cada uno de los desenlaces se extrajeron a partir del texto y las tablas incluidas en el artículo, contactando con los autores del estudio en los casos en los que no se disponía de datos suficientes a partir de estas fuentes.
- Seguimiento: duración, pérdidas o bajas durante el seguimiento, datos no proporcionados, etc.
- Financiación del estudio y declaración de conflictos de interés.

Todas las discrepancias detectadas durante esta fase de extracción de datos se resolvieron mediante consenso. Posteriormente, todos los datos relevantes de los estudios incluidos se exportaron al *software* RevMan versión 5.4.1 para su posterior análisis.

6. Evaluación del riesgo de sesgo

Dos revisores independientes (EML y LAC) valoraron la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los resultados de los ensayos clínicos incluidos utilizando la herramienta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias 2* (RoB 2.0) (versión 22, agosto de 2019)^{125,126}. Siguiendo las directrices establecidas para esta herramienta, se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio incluido en función de los siguientes dominios:

- Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- Sesgo en la medición del resultado
- Sesgo debido al informe selectivo de los resultados

Para cada uno de los dominios de esta herramienta, los dos revisores valoraron las preguntas de señalización sobre las características del estudio que eran relevantes para el riesgo de sesgo. Las posibles respuestas a las preguntas de señalización o guía fueron:

- “Sí”: cuando existía evidencia firme de que la pregunta se cumplía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo bajo o alto de sesgo para la pregunta guía).
- “Probablemente sí”: cuando se consideró que la pregunta se cumplía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo de sesgo bajo o alto para la pregunta guía).
- “No”: cuando había pruebas firmes de que la pregunta no se respondía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo bajo o alto de sesgo para la pregunta guía).
- “Probablemente no”: cuando consideramos que la pregunta no se respondía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo de sesgo bajo o alto para la pregunta guía).

- “Sin información”: en los casos en los que el informe del estudio no proporcionaba suficiente información para permitir la emisión de cualquier juicio sobre el riesgo de sesgo.

Usamos los algoritmos propuestos por RoB 2 para asignar a cada dominio uno de los siguientes niveles de sesgo: "bajo riesgo", "alto riesgo" o "con ciertas inquietudes". Posteriormente, calificamos el posible riesgo general de sesgo para cada uno de los dominios como "bajo riesgo", "alto riesgo" o "con ciertas inquietudes" y se realizó un juicio general de 'Riesgo de sesgo' utilizando los siguientes criterios:

- Bajo riesgo de sesgo: Se consideró que el estudio tenía un bajo riesgo de sesgo para todos los dominios para este resultado.
- Cierta preocupación: Se consideró que el estudio planteaba algunas inquietudes en al menos un dominio para este resultado, pero sin tener un alto riesgo de sesgo en ningún dominio.
- Alto riesgo de sesgo: Se consideró que el estudio tenía un alto riesgo de sesgo en al menos un dominio para este resultado o se consideró que el estudio tenía algunas inquietudes para múltiples dominios reduciendo sustancialmente la confianza en el resultado.

Para implementar RoB 2, utilizamos la herramienta RoB 2 Excel (disponible en www.riskofbias.info) e incorporamos nuestros juicios al análisis de cada estudio y resultado evaluados. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso y los resultados de la evaluación de los sesgos se resumieron en una tabla. En los casos en los que se consideró necesario, esta evaluación se hizo de forma específica para cada uno de los desenlaces primarios. Incluimos un texto explicativo junto con los juicios sobre el riesgo de sesgo para brindar información de apoyo a nuestras decisiones. En los casos en los que no se dispuso de información suficiente para establecer un juicio, este hecho fue recogido explícitamente en el informe de revisión completo. Se elaboró un gráfico resumen con los principales resultados de la evaluación del riesgo de sesgo empleando la herramienta robvis¹²⁷ (disponible en <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>). Los resultados del metanálisis se interpretaron considerando los resultados en función del riesgo de sesgo general.

Siempre que fue posible, valoramos la certeza de la evidencia para los desenlaces considerados clave siguiendo las indicaciones del Sistema GRADE. Además, elaboramos una tabla de "Resumen de hallazgos" para las variables de resultado con el uso del *software* GRADEpro, que se muestra en el Anexo 6.

7. Síntesis de los resultados y presentación de la evidencia

Después de registrar las características de cada ensayo clínico y su riesgo de sesgo, y siempre que los datos necesarios estuvieran disponibles y se consideraran homogéneos entre dos o más ensayos, se realizó un metanálisis de los riesgos relativos (RR) (para variables binarias) y de diferencia de medias (DM) (para las variables continuas) con el *software* informático RevMan versión 5.4.1. La síntesis cuantitativa de la evidencia se centró en los efectos de la EMTr sobre los cambios en la sintomatología depresiva con respecto a las puntuaciones basales, tasa de respuesta, tasa de remisión y aceptabilidad, clasificadas como desenlaces clave por su relevancia clínica. Otras variables de resultado, como los efectos adversos y los efectos adversos graves relacionados con el dispositivo de EMTr u otros desenlaces que pudieran verse afectados por la intervención, también se analizaron, siempre y cuando la información estuviera disponible.

7.1. Medidas del efecto del tratamiento

Datos continuos

Para el análisis de variables continuas (puntuación a la intensidad de los síntomas), el metanálisis se realizó utilizando los cambios en las puntuaciones medias a los cuestionarios desde el inicio del estudio, registrando la DM entre grupos de estudio con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En los casos en los que la desviación estándar (DE) no estaba disponible, su valor se calculó siguiendo la propuesta de Wan *et al.*¹²⁸, quienes proponen una fórmula basada en el tamaño de la muestra y el rango intercuartílico.

Datos dicotómicos

Para el análisis de variables dicotómicas (tasa de respuesta, tasa de remisión y aceptabilidad), los efectos de las intervenciones fueron expresados como Riesgo Relativo (RR) con IC del 95%. Cuando los autores del estudio presentaron los IC del 95 % en lugar de las DE, convertimos las primeras en DE. Si los autores del estudio no informaron las DE y no pudimos calcular estos valores a partir de los datos disponibles, solicitamos a los autores del estudio que proporcionaran los datos. A falta de datos de los autores del estudio, se utilizó la DE media de otros estudios. Realizamos un análisis por intención de tratar siempre que los datos estuvieran disponibles, es decir, incluimos todos los abandonos acontecidos después de la aleatorización, acercándonos más de esta forma a la práctica clínica.

7.2. Unidades de análisis

Para el análisis de estudios de brazos múltiples, en los que se comparaba más de un grupo de tratamiento de interés para nuestra revisión, combinamos en un único grupo los resultados de todos los grupos de intervención que consideramos que se ajustaban a las diferentes modalidades de EMTr. Para ello utilizamos una fórmula matemática (Figura 1) adaptada a un documento Excel donde calculamos los datos para cada una de las variables a analizar.

Figura 1. Fórmula para la combinación de grupos

| Combined groups | |
|-----------------|--|
| Sample size | $N_1 + N_2$ |
| Mean | $\frac{N_1M_1 + N_2M_2}{N_1 + N_2}$ |
| SD | $\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1 + N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$ |

Fórmula propuesta por Higgins *et al.*, 2020¹²⁹

En el caso de los ensayos cruzados, para el análisis sólo se utilizaron los datos del primer período de tratamiento, es decir, los obtenidos antes del cruce de las intervenciones entre ambos brazos del estudio.

Para la variable continua "cambio en la puntuación de depresión", se incluyeron en los análisis tanto las puntuaciones de cambio como las puntuaciones finales. En la línea con las principales directrices metodológicas¹²⁹ combinar ambos tipos de resultados no es un problema cuando se trata de un metanálisis de diferencias de medias porque, en un ensayo aleatorio, generalmente se puede suponer que las diferencias de medias basadas en los cambios desde el inicio abordan exactamente los mismos efectos de intervención subyacentes que los análisis basados en mediciones finales. Aunque el manual también recomienda separar las puntuaciones de cambio y las puntuaciones finales en subgrupos para evitar confusiones, los resultados de los subgrupos pueden agruparse legítimamente. Siempre que los datos estuvieron disponibles, para cada grupo formado preferimos el análisis los datos de la última evaluación disponible, frente a los datos de los resultados de los pacientes que completaron el estudio.

Cuando no se proporcionó información sobre las pérdidas de participantes durante el seguimiento, se registró el número de sujetos que comenzaron y que completaron la intervención en cada grupo (si este dato estaba disponible), y en función de ello evaluamos el riesgo derivado de la existencia de resultados incompletos.

7.3. Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad clínica y estadística para determinar si los datos de los estudios podrían combinarse de manera significativa e integrarse en un metanálisis. La heterogeneidad clínica se evaluó explorando la variabilidad entre los participantes, las intervenciones y los resultados, mientras que la heterogeneidad estadística entre los estudios se analizó mediante los estadísticos Chi^2 e I^2 ¹⁵. Además, planteamos el diseño de *forest plots* de cada análisis comparativo, siempre que fuera posible, con la intención de facilitar la inspección visual de los resultados e ilustrar la heterogeneidad entre estudios en tales situaciones.

Para la realización de los metanálisis utilizamos el modelo de efectos aleatorios estándar como la opción predeterminada¹⁶, dado que asumimos que el verdadero tamaño del efecto variaba entre los estudios incluidos y que dichos ensayos tendrían una diversidad clínica y metodológica sustancial. Consideramos que había heterogeneidad cuando el estadístico Chi^2 era significativo en el nivel $p=0,1$, o cuando I^2 indicaba que más del 40% de la variabilidad en la estimación del efecto se debía a la heterogeneidad que no podía explicarse por la diversidad metodológica o las características clínicas de los ensayos (siendo significativa entre el 40% y el 75% y considerable cuando $I^2 > 75\%$). Cuando se detectó una heterogeneidad sustancial, se planeó desarrollar exploraciones de las potenciales fuentes de heterogeneidad realizando análisis de subgrupos.

Además, para los desenlaces principales que contaban con más de 10 estudios realizamos una evaluación de la presencia de sesgo de publicación mediante un examen visual de los gráficos de embudo (*funnel plots*) que muestran los efectos de los estudios pequeños y valorando la importancia de cualquier asimetría aparente.

7.4. Síntesis de los datos

Para sintetizar el tamaño del efecto terapéutico general para cada una de las comparaciones establecidas (EMTr vs. simulación y EMTr vs. TEC) combinamos el tamaño del efecto calculado por cada estudio. Para ello, se realizaron metanálisis para cada uno de los desenlaces primarios con el *software* RevMan v 5.4.1 para *Windows*, siempre que estuvieran disponibles

los datos de al menos dos ensayos clínicos. Para los resultados discretos, se calculó el RR para las medidas del efecto mediante el método estadístico de *Mantel-Haenszel*. Para los resultados continuos, se utilizó el método estadístico del inverso de la varianza con la DM como medida del efecto. Los valores acumulados del RR y de la DM se calcularon usando un modelo de efectos aleatorios con un IC del 95% y con significación estadística establecida en un valor $p \leq 0,05$. Un valor negativo de la diferencia, indicaba un efecto terapéutico a favor del grupo de intervención (EMTr) frente al grupo de simulación a lo largo del tiempo, considerando un efecto del tratamiento clínicamente relevante cuando los valores de la DM eran $\geq 3,5$ puntos en la escala de calificación de Hamilton para la sintomatología depresiva.

En los casos en los que el RR acumulado fue estadísticamente significativo y las variaciones en los riesgos iniciales eran pequeñas, también calculamos el número necesario a tratar para beneficiar (NNTb) para los desenlaces principales. El NNTb representa el número de pacientes con TDM resistente al tratamiento farmacológico que es necesario tratar con EMTr para que un paciente adicional experimente un beneficio (respuesta o remisión). El NNTb se estimó a partir de la diferencia de riesgos como la inversa de su valor absoluto de la ($NNTb = 1 / \text{diferencia de riesgos}$). Para su cálculo utilizamos la herramienta *MedCalc Software Ltd. V20.114*¹³⁰ y para la interpretación de su valor, establecimos un valor de $NNTb \leq 10$ como clínicamente significativo, ya que tal diferencia de tratamiento se puede encontrar de forma habitual en la práctica clínica diaria¹³¹.

7.5. Análisis de sensibilidad

Realizamos análisis de sensibilidad para investigar la solidez de los resultados y determinar si el tamaño del efecto general se pudo ver afectado por factores como el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, la definición de los autores del estudio de “resistencia al tratamiento”, o el empleo de versiones del cuestionario HDRS diferentes a la conformada por 17 ítems. Para abordar esta posibilidad, volvimos a realizar los análisis de los desenlaces de interés, esta vez excluyendo:

- 1) Estudios con alto riesgo global de sesgo,
- 2) Estudios en los que los autores definían la resistencia al tratamiento farmacológico antidepressivo como ≥ 2 fracasos previos, y
- 3) Estudios que utilizaron versiones distintas del cuestionario HDRS-17.

7.6. Análisis de subgrupos

Planeamos la realización de análisis de subgrupos para cada desenlace principal con el fin de evaluar el impacto potencial de ciertas características de las intervenciones y/o poblaciones que se podían asociar con la eficacia del tratamiento y que pudieran explicar la heterogeneidad detectada. De esta forma, en los casos en los que se detectó heterogeneidad estadística ($I^2 \geq 40\%$), y siempre que cada subgrupo estuviera compuesto por al menos tres estudios, se plantearon los siguientes análisis de subgrupos para investigar diferencias clínicamente plausibles en el efecto de la intervención:

- Estrategia de tratamiento, estratificando los resultados en función de si la EMTr se usó como terapia complementaria o como tratamiento independiente a la farmacoterapia antidepressiva. Así se establecieron tres subgrupos:
 - a) Subgrupo “*Augmentation strategy*”, que incluía estudios en los que la EMTr se usaba como parte de una estrategia de aumento;
 - b) Subgrupo “*Switch strategy*” incluyendo ensayos en los que la EMTr se aplicaba como estrategia terapéutica independiente a la terapia farmacológica; y
 - c) Subgrupo mixto en el que los estudios analizaban una combinación de ambas estrategias.
- Tipo de estimulación, estableciendo cuatro grupos en función de la modalidad principalmente empleada para la EMTr: a) EMTr de alta frecuencia (≥ 5 Hz); b) EMTr de baja frecuencia (< 5 Hz); c) ERT (incluyendo las modalidades intermitente y continua); y d) EMT profunda.
- Número de sesiones de tratamiento, considerando dos grupos en función del número total de sesiones en las que fue aplicada la EMTr: a) ≥ 15 sesiones y b) < 15 sesiones.

8. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para describir la certeza del grueso general de la evidencia utilizamos la aproximación GRADE¹³², definida como el grado de confianza en las estimaciones de los beneficios y daños del tratamiento. De esta forma, para cada desenlace principal con más de dos estudios, un revisor (EML) graduó

la certeza de la evidencia como 'alta', 'moderada', 'baja', o 'muy baja', en función del riesgo de sesgo, la existencia de evidencia indirecta, la inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación de los estudios que contribuyeron con datos a la estimación del resultado acumulado. A la hora de valorar la certeza de la evidencia, por lo general, seguimos los siguientes principios:

- Graduación del riesgo de sesgo: En el caso de desenlaces continuos, disminuimos 1 punto (riesgo de sesgo serio) cuando la diferencia en la estimación del efecto observada en el análisis de sensibilidad al eliminar los estudios clasificados con un riesgo de sesgo global de "alto riesgo" se situó entre 3 y 4 puntos y/o la DE resultó entre 0,2 y 0,3 DE. Disminuimos 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio) si esta diferencia era >4 puntos y/o la DE >0,3¹²⁴. En el caso de desenlaces dicotómicos, disminuimos 1 punto (riesgo de sesgo serio) cuando la diferencia en la estimación del NNTb en el análisis de sensibilidad al eliminar los estudios clasificados con un riesgo de sesgo global de "alto riesgo" se situó entre 5 y 10 unidades, mientras que disminuimos 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio) si esta diferencia fue >10 unidades.
- Graduación de la inconsistencia: disminuimos en 1 (riesgo de inconsistencia seria) y 2 puntos (riesgo de inconsistencia muy seria) si se detectó heterogeneidad cuantitativa moderada ($40\% < I^2 < 75\%$) o elevada ($I^2 > 75\%$) respectivamente, así como heterogeneidad cualitativa mediante investigación visual, que no podía ser explicada por los análisis de subgrupos.
- Graduación de evidencia indirecta: disminuimos 1 (riesgo de sesgo serio) y 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio), cuando uno o dos de los ensayos clínicos incluidos en el análisis, respectivamente, cumplían los criterios de selección, pero abordaban una versión limitada de la pregunta de revisión principal en cuanto a población, intervención, comparador o resultados.
- Graduación de la imprecisión: disminuimos 1 punto (riesgo de imprecisión serio) cuando el tamaño de la muestra de la estimación era < 400 participantes o su IC incluía un efecto potencialmente importante pero sin relevancia clínica (definido para los datos continuos como un efecto < 0,2 en cualquier dirección). En cambio, disminuimos 2 puntos cuando el tamaño de la muestra era < 400 participantes y el IC de la estimación incluía tanto un efecto potencialmente importante como el efecto nulo, o cuando el IC incluía todas las posibilidades relevantes (efecto positivo, efecto

nulo y efecto en la dirección opuesta), independientemente del número de pacientes incluidos.

- Graduación del sesgo de publicación: planeamos valorar como “sospecha fuerte” los casos en los que al menos 10 estudios contribuyeran al resultado y además, mediante inspección visual, se detectara evidencia razonable de la existencia de asimetría relevante en el gráfico en embudo para un resultado determinado.

Con toda la información obtenida, elaboramos tablas de "Resumen de hallazgos" utilizando el *software* GRADEpro GDT (GRADEpro GDT) *online* (disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/#projects>)¹³³, donde importamos todos los datos de análisis generados en RevMan y procedimos a valorar el grado de confianza en los resultados obtenidos.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Selección de estudios de síntesis

La búsqueda en las bases de datos electrónicas consultadas proporcionó un listado de 981 registros que, tras la eliminación de 373 duplicados, se redujo a 608 registros para su posterior filtrado. La lista de referencias se examinó por título y resumen para identificar estudios potencialmente relevantes. Se seleccionaron un total de 101 estudios de síntesis para su evaluación a texto completo. Finalmente dos estudios^{117,134} cumplieron nuestros criterios de inclusión. Evaluamos su calidad metodológica mediante la herramienta AMSTAR 2 y se seleccionó una revisión sistemática¹¹⁷ publicada en 2014 para su actualización en el presente informe. El diagrama de flujo de los estudios de síntesis que resume el proceso de revisión se muestra en la Figura 1 del Anexo 3.

Selección de estudios primarios

Como resultado de las búsquedas electrónicas realizadas hasta el 25 de marzo de 2022, se obtuvo un total de 1.792 referencias relacionadas con la eficacia clínica y seguridad de la EMTr en el tratamiento de pacientes con TDM, de las cuales 639 referencias fueron excluidas de forma automática en la plataforma Covidence por encontrarse duplicadas. De las 1.153 referencias restantes, 1.001 fueron excluidas según el título, las palabras clave y/o el resumen por considerarse irrelevantes. Se obtuvieron los textos completos de un total de 152 referencias consideradas potencialmente relevantes para realizar una evaluación más detallada. Tras su valoración a texto completo, se excluyeron un total de 95 de estos estudios, principalmente, por no cumplir los criterios relacionados con la población (n=56) o los criterios relacionados con el diseño del estudio (n=17), entre otros motivos detallados en el Anexo 4.

En los casos en los que para un mismo ensayo clínico existían varias publicaciones, se extrajo la mayor cantidad de datos de estas publicaciones posteriores y se incluyeron como parte de la publicación inicial. Así, se combinaron como un mismo estudio las publicaciones de Avery *et al.* (2006)¹³⁵ y Wadjik *et al.* (2014)¹³⁶, las publicaciones de Baeken *et al.* de 2013¹³⁷ y 2014¹³⁸, las de Li *et al.* (2014)¹³⁹, Cheng *et al.* (2015)¹⁴⁰ y Li *et al.* (2018)¹⁴¹ y las de Taylor *et al.* (2018)¹⁴² y Light *et al.* (2019)¹⁴³. Finalmente se incluyeron

27 ensayos clínicos (35 referencias)^{74,135-168} finalizados y 21 estudios en marcha¹⁶⁹⁻¹⁹⁰ que analizaban los resultados de la EMTr en el tratamiento de pacientes con TDM. Entre las 35 referencias a ensayos finalizados, trece^{135,144-155} procedían de la revisión sistemática de Gaynes *et al.*¹¹⁷ y 22 se identificaron durante la búsqueda de actualización^{74,136-143,156-168}. Los principales datos de los estudios en marcha pueden consultarse en el Anexo 5. El diagrama de flujo que resume el proceso de revisión para los estudios de síntesis se muestra en la Figura 2 del Anexo 3.

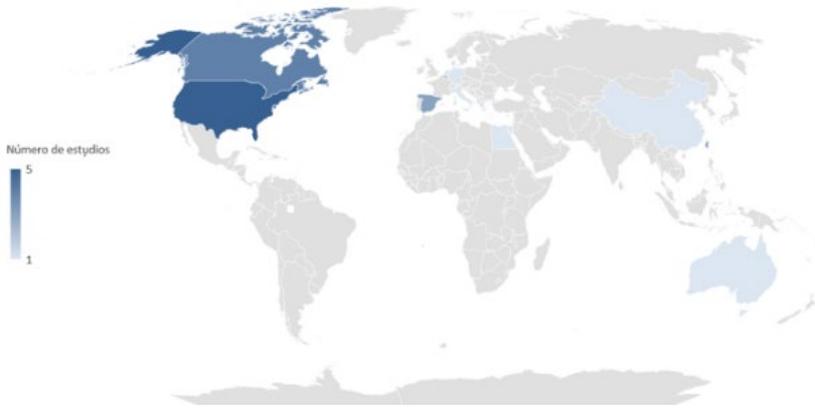
Descripción de los estudios incluidos

Características de los estudios incluidos

Los 27 ensayos clínicos incluidos analizaron un total de 1541 pacientes, de los cuales 845 (54,8%) fueron asignados de forma aleatoria a alguna modalidad de EMTr y 696 (45,2%) a otro tipo de intervenciones como comparadores (simulación y TEC). El tamaño muestral de los estudios incluidos osciló entre los 12¹⁴⁹ y los 212 participantes⁷⁴, de forma que más de las tres cuartas partes de los estudios incluidos (n=23) tenían más de 20 participantes. El diseño de la mayor parte (n=24) de los estudios incluidos fue el de ensayo clínico aleatorizado de brazos paralelos, mientras que los restantes 3 estudios utilizaron un diseño de ensayo clínico cruzado^{137,138,144,157}. Los estudios incluidos fueron publicados en un periodo de tiempo comprendido entre 1996 y 2020 y todos fueron publicados en inglés.

Los ensayos incluidos fueron desarrollados en 14 países diferentes de Europa, Asia, África y Oceanía; entre ellos: Estados Unidos (n=5)^{135,142,147-149}, Canadá (n=4)^{154,156,162,163}, España (n=3)^{144,146,150}, Taiwán (n=3)^{139-141,166,167}, Bélgica (n=2)^{137,138,157}, Australia (n=1)¹⁵⁵, China (n=1)¹⁵², Egipto (n=1)¹⁶⁵, Alemania (n=1)¹⁴⁵, Grecia (n=1)¹⁵⁹, Italia (n=1)¹⁵¹, Países Bajos (n=1)¹⁶⁸, Corea del Sur (n=1)¹⁵⁸ y Turquía (n=1)¹⁵³. La Figura 2 resume de forma gráfica un mapa de frecuencias con la distribución geográfica de los estudios incluidos. Solo en 7 de los 27 (25,6%) estudios incluidos^{141,151,157,159,161,162,166} los autores declararon que los ensayos habían sido registrados públicamente de forma prospectiva, mientras que en el resto de estudios no se proporcionó información al respecto. En cuanto a la financiación, 21 de los ensayos (77,7%) incluidos recibieron financiación, siendo en la mayor parte de ellos de carácter público (n=16) o mixto (n=3), ya que solo dos ensayos se realizaron con fondos privados/industria^{74,145}. En los 6 ensayos restantes (22,2%)^{146,149,153,159,165,168} no se proporcionó información al respecto.

Figura 2. Distribución geográfica de estudios incluidos



Características de la población de estudio

La edad media de los participantes en los grupos de estudio osciló entre los 26,7 años¹⁵² y los 65,4 años¹⁶², con una media global de 46,1 años (DE, $\pm 12,0$). Más de la mitad de los pacientes incluidos (52,8%) fueron mujeres, mientras que los hombres se vieron representados en un 47,2%. Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico de TDM, ya fuera como episodio aislado o como recurrente. Para la mayoría de los estudios este diagnóstico estuvo basado en diferentes ediciones de los criterios DSM (DSM-3 y DSM-4)^{74,135,136,138-154,156,158-168}, mientras que en tres de ellos^{137,155,157} para llegar al diagnóstico se utilizó la herramienta estructurada *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI). La edad media de inicio de la enfermedad en los estudios en los que se registró este dato (n=11)^{74,135,150-156,162,168} fue de 29,2 ($\pm 15,2$) años, oscilando entre una edad máxima de 42,0 años y una edad mínima de 20,7 años. Solo 6 ensayos^{135,146,150,154,155,157} reportaron la presencia de sintomatología melancólica, donde estos síntomas llegaron a afectar al 54,40% ($\pm 0,23$) de los pacientes incluidos. La duración del último episodio depresivo, informado por trece ensayos^{74,135,137,145,150,151,153,156,157,162,165,166,168}, fue de 21,4 ($\pm 15,7$) meses con un rango comprendido entre los 57,9 y los 3,9 meses. Siete estudios reportaron comorbilidad en el 18,5% de los pacientes, siendo el trastorno de ansiedad generalizado la comorbilidad notificada con más frecuencia (46,7%), seguida de otras patologías como el trastorno de pánico (13,3%), fobia social (7,4%) y el trastorno obsesivo compulsivo o por estrés posttraumático (2,5%). Según los 12 estudios^{137,139,142,145-147,150-152,154,162,166} que proporcionaron información, el 47,5% de la población incluida recibió tratamiento

farmacológico de forma concomitante a las sesiones de EMTr. El número medio de fármacos para tratar el episodio depresivo actual al momento del ensayo, en los casos en los que se informó sobre este dato ($n=9$)^{150,151,153-157,162,166}, fue de 4,0 ($\pm 2,0$) fármacos. Entre los tratamientos farmacológicos administrados de forma concomitante los más comunes fueron los antidepresivos ISRS (30,7% del total) y los ansiolíticos (26,6% del total), seguidos de otros grupos farmacológicos como los antidepresivos inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (16,1%), otros antidepresivos (8,1%) y los antipsicóticos (7,8%), prescritos con menor frecuencia. Veinte de los 27 ensayos incluidos establecieron como criterio de inclusión el número medio de fracasos del tratamiento antidepresivo; siendo ≥ 2 fallos de tratamiento en 15 estudios (55,5%) y de ≥ 1 en los cinco estudios restantes^{74,142,157,158,162}.

En cuanto a la situación basal de la población incluida, salvo uno de los estudios incluidos¹⁴⁴, todos proporcionaron información de la puntuación al cuestionario HDRS al inicio del estudio. La puntuación media a dicho cuestionario sobre la sintomatología depresiva fue de 25,4 ($\pm 6,9$) puntos, de forma que 13 estudios incluyeron pacientes con síntomas depresivos de intensidad moderada y 12 ensayos poblaciones con sintomatología grave, a excepción de un ensayo que incluyó pacientes con síntomas depresivos de intensidad leve¹⁴². En relación al nivel formativo de la población incluida, el número de años de escolaridad en base a los 5 estudios en los que se facilitó esta información, osciló entre los 2,6¹⁶⁸ y los 17,0 años¹⁶², con una media de 10,8 ($\pm 4,7$) años. Con respecto a los criterios de inclusión, 16 ensayos restringieron la entrada a los participantes con una puntuación basal media al HDRS > 16 puntos, a excepción de un estudio donde los autores establecieron una puntuación ≥ 18 puntos con la escala MADRS¹⁴². La estabilidad de los síntomas formó parte de los criterios de inclusión de dos de los estudios incluidos, al menos durante una¹⁶⁶ o dos semanas¹³⁵, mientras que cinco de ellos^{137,148,153,157,158} restringieron la entrada en el estudio únicamente a pacientes diestros. Cinco estudios^{146,150,154,156,163} establecieron como criterios de inclusión que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento con dosis estables de psicofármacos durante periodos comprendidos entre las cuatro semanas y los 4 meses previos a su inclusión en el estudio. Otros ensayos, en cambio, incluyeron únicamente a los pacientes con sintomatología depresiva para la que nunca habían recibido tratamiento con EMTr¹⁵⁹, que estuvieran libres de medicación (antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivantes) en el momento de su entrada en el estudio^{74,137}, o que no la hubieran recibido, al menos, durante las dos semanas previas a su entrada en el estudio^{166,167}. Los principales detalles de la población de estudio de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los sujetos incluidos

| Autor y año | Brazos de estudio | Edad (DE) | Sexo (H/M) | Edad de inicio (años), media (DE) | Puntuación basal HDRS/HAMD, media (DE) |
|--|-------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------------|--|
| Ahmed <i>et al.</i> , 2020 ¹⁶⁵ | EMTr | 34,8 (8,02) | 10/10 | NR | 40,5 (1,36) |
| | TEC | 31,65 (10,05) | 11/9 | NR | 41,40 (2,35) |
| Avery <i>et al.</i> , 2006 ¹³⁵ | EMTr | 44,3 (10,3) | 21/14 | 26,2 (12,3) | 23,5 (3,9) |
| | EMTr simulada | 44,2 (9,7) | 16/17 | 25,4 (11,7) | 23,5 (2,9) |
| Baeken <i>et al.</i> , 2013 ¹³⁷ y 2014 ¹⁶⁴ | EMTr | 47,27 (13,66) | 5/6 | NR | 26,45 (8,71) |
| | EMTr simulada | 47,27 (13,66) | 5/6 | NR | 26,45 (8,71) |
| Bakim <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵³ | EMTr 80% | 38,75 (9,96) | 10/2 | 36,22 (9,56) | 23,08 (3,63) |
| | EMTr 110% | 43,09 (8,18) | 10/1 | 40,42 (7,89) | 24,09 (2,77) |
| | EMTr simulada | 44,41 (10,22) | 11/1 | 41,7 (9,91) | 25,58 (3,82) |
| Blumberger <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵⁴ | EMTr bilateral | 58,0 (12,5) | 14/12 | 23,7 (13,5) | 25,1 (3,8) |
| | EMTr simulada | 45,8 (13,4) | 14/6 | 20,7 (10,1) | 25,2 (2,8) |
| Blumberger <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵⁶ | ERTc | 46,4 (12,5) | 23/17 | 22,6 (12,9) | 24,1 (3,2) |
| | EMTr unilateral | 46,5 (14,1) | 30/10 | 21,5 (12,3) | 26 (3,4) |
| | EMTr simulada | 48,1 (12,0) | 24/17 | 25,8 (12,9) | 25,5 (3,6) |
| Boutros <i>et al.</i> , 2002 ¹⁴⁷ | EMTr | 49,5 (8) | 8/4 | NR | 34,4 (10,1) |
| | EMTr simulada | 52 (7) | 8/1 | NR | 31,7 (4,9) |
| Chou <i>et al.</i> , 2020 ¹⁶⁶ | ERTc-i | 43,6 (16,6) | 15/12 | NR | 24,3 (3,9) |
| | EMTr simulada | 42,3 (11,1) | 17/11 | NR | 24,8 (5,3) |
| Duprat <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵⁷ | EMTr bilateral | 41,72 (11,80) [†] | 33/14 [†] | NR | 21,34 (5,26) [†] |
| | EMTr simulada | NR | NR | NR | NR |
| Fitzgerald <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵⁵ | EMTr bilateral | 40,5 (15,5) | 14/8 | 26,1 (11,3) | 24,3 (3,6) |
| | EMTr | 43,4 (12,7) | 15/9 | 23,9 (13,9) | 23,7 (3,8) |
| | EMTr simulada | 44,9 (15,7) | 8/12 | 27,2 (11,7) | 22,9 (2,1) |
| García-Toro <i>et al.</i> , 2001 ¹⁴⁶ | EMTr | 51,5 (15,9) | 7/10 | NR | 27,11 (6,65) |
| | EMTr simulada | 50,0 (11,0) | 8/10 | NR | 25,6 (4,92) |

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los sujetos incluidos (continuación)

| Autor y año | Brazos de estudio | Edad (DE) | Sexo (H/M) | Edad de inicio (años), media (DE) | Puntuación basal HDRS/HAMD, media (DE) |
|---|-------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------------------|--|
| García-Toro <i>et al.</i> , 2006 ¹⁵⁰ | EMTr | 48,5 (13,28) | 4/6 | 36,40 (10,83) | 27,30 (4,97) |
| | EMTr+SPECT | 51,10 (13,84) | 4/6 | 30 (14,9) | 25,00 (4,14) |
| | EMTr simulada | 47,20 (11,8) | 7/3 | 27,70 (10,52) | 25,10 (7,28) |
| Holtzheimer <i>et al.</i> , 2004 ¹⁴⁸ | EMTr | 40,4 (8,5) | 4/3 | NR | 22,7 (5,3) |
| | EMTr simulada | 45,4 (4,9) | 3/5 | NR | 20,8 (6,3) |
| Kang <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵⁸ | EMTr | 42,8 (19,1) | 9/3 | NR | 24,1 (6,4) |
| | EMTr simulada | 52,2 (20,1) | 8/1 | NR | 20,0 (4,6) |
| Kaster <i>et al.</i> , 2018 ¹⁶² | EMTr profunda | 65,0 (5,5) | 8/17 | 32,9 (18,0) | 25,8 (4,0) |
| | EMTr simulada | 65,4 (5,5) | 12/15 | 30,4 (18,6) | 27,6 (4,1) |
| Kauffmann <i>et al.</i> , 2004 ¹⁴⁹ | EMTr | 51,7 (17,2) [†] | 11/1 [†] | NR | 21,86 (2,31) [†] |
| | EMTr simulada | NR | NR | NR | 18,20 (2,20) |
| Levkovitz <i>et al.</i> , 2015 ⁷⁴ | EMTr profunda | 45,1 (11,7) | 48/53 | 25,3 (11,5) | 23,5 (4,3) |
| | EMTr simulada | 47,6 (11,6) | 48/53 | 26,9 (12,7) | 23,4 (3,7) |
| Li <i>et al.</i> , 2014 ¹³⁹ | EMTr | 49,2 (27-64) | 10/5 | NR | 24,3 (5,5) |
| | ERTi | 42,4 (25-61) | 8/7 | NR | 23,1 (3,9) |
| | EMTr simulada | 46,9 (25-58) | 11/4 | NR | 23,8 (3,2) |
| | ERTc+ERTi | 42,5 (23-60) | 11/4 | NR | 25,4 (5,1) |
| Li <i>et al.</i> , 2020 ¹⁶⁷ | ERTi prolongada | 47,1 (14,2) | 23/12 | NR | 22,5 (3,5) |
| | EMTr | 47,1 (13,8) | 24/11 | NR | 22,9 (3,8) |
| | EMTr simulada | 47,1 (12,4) | 24/11 | NR | 23,1 (3,5) |
| Padberg <i>et al.</i> , 1999 ¹⁴⁵ | EMTr rápida | 63,5 (15,8) | 2/4 | NR | 30,2 (9,5) |
| | EMTr lenta | 46,7 (14,7) | 5/1 | NR | 26,7 (9,4) |
| | EMTr simulada | 43,3 (11,6) | 4/2 | NR | 22,2 (8,8) |
| Pallanti <i>et al.</i> , 2010 ¹⁵¹ | EMTr bilateral | 47,60 (12,33) | 9/11 | 39,85 (11,83) | 28,75 (6,01) |

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los sujetos incluidos (continuación)

| Autor y año | Brazos de estudio | Edad (DE) | Sexo (H/M) | Edad de inicio (años), media (DE) | Puntuación basal HDRS/HAMD, media (DE) |
|--|------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|--|
| | EMTr unilateral | 51,20 (12,53) | 8/12 | 42,05 (11,76) | 27,95 (5,89) |
| | EMTr simulada | 47,85 (9,12) | 8/12 | 37,75 (8,69) | 29,05 (3,54) |
| Pascual-Leone et al., 1996 ¹⁴⁴ | EMTr bilateral | 48,6 [†] | 11/6 [†] | NR | NR |
| | EMTr simulada | NR | NR | NR | NR |
| Taylor et al., 2018 ¹⁴² | EMTr | 46,9 (10,7) | 11/5 | NR | 16,0 (3,9) |
| | EMTr simulada | 44,13 (11,1) | 10/6 | NR | 13,1 (2,3) |
| Theleritis et al., 2017 ¹⁵⁰ | EMTr 1 sesión/día | 39,1 (10,1) | 16/11 | NR | 30,6 (3,2) |
| | EMTr 2 sesiones/día | 38,9 (13,9) | 12/15 | NR | 29,7 (4,6) |
| | EMTr simulada 1 sesión/día | 38,0 (9,9) | 10/10 | NR | 29,4 (3,2) |
| | EMTr simulada 2 sesiones/día | 39,4 (8,9) | 10/14 | NR | 30,3 (3,6) |
| Van Eijndhoven et al., 2020 ¹⁶⁸ | EMTr | 47,3 (11,5) | 9/6 | 28,8 (12,1) | 24,1 (4,2) |
| | EMTr simulada | 49,7 (11,0) | 13/3 | 25,2 (10,4) | 22,7 (3,8) |
| Yesavage et al., 2018 ¹⁶³ | EMTr | 55,6 (12,2) | 14/67 | NR | 26,2 (4,9) |
| | EMTr simulada | 54,8 (12,6) | 18/65 | NR | 27,5 (5,1) |
| Zheng et al., 2010 ¹⁵² | EMTr | 26,9 (6,2) | 7/12 | 21,7 (4,7) | 24,6 (3) |
| | EMTr simulada | 26,7 (4,3) | 5/10 | 21,5 (4,2) | 24,6 (2,8) |

DE: Desviación estándar; EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva; ERTC: Estimulación de ráfagas *theta* continua; ERTI: Estimulación de ráfagas *theta* intermitente; HDRS/HAMD: *Hamilton Depression Rating Scale*; NR: No reportado; SPECT: *Single photon emission computed tomography* (Tomografía computarizada por emisión de fotón único); TEC: Terapia electroconvulsiva.

† Los datos combinan los dos brazos del estudio

Características de las intervenciones

Estimulación transcraneal magnética repetitiva (EMTr)

Entre los 27 ensayos incluidos que evaluaban la EMTr en pacientes con TDM, 23 estudios (85,5%) analizaron los efectos de la EMTr en sus modalidades de alta (n = 21) o baja frecuencia (n=2), mientras los estudios restantes examinaron los resultados de la ERTi^{157,166} y la EMT profunda^{74,162}. Todos ellos utilizaron como comparador la simulación (referido por los autores como “sham”), a excepción de un ensayo que comparó los resultados obtenidos por la EMTr con la TEC¹⁶⁵.

Los parámetros clave del tratamiento con EMTr, incluida la intensidad del estímulo, la frecuencia del pulso y la duración del estímulo difirieron entre los ensayos incluidos. Veintitrés estudios aplicaron la EMTr dirigida a la CPFDL, tanto de forma unilateral izquierda (n=17, 62,9%), como bilateral (izquierda y derecha) (n=6, 22,2%), mientras que el resto de ensayos incluidos focalizaron la estimulación en el lóbulo frontal izquierdo (n=1)¹⁴⁶, el lóbulo prefrontal derecho (n=1)¹⁴⁹, lóbulos temporoparietales izquierdo y derecho (n=1)¹⁵⁰, o a múltiples regiones incluyendo vértex, DLPFC derecho y DLPFC izquierdo y derecho (n=1)¹⁴⁴. En cuanto al tipo de dispositivo de estimulación utilizado por los ensayos incluidos, 13 estudios utilizaron distintas versiones del dispositivo *Magstim*®: *Magstim 200 (Magstim Co, Whitland, Dyfed, UK)*^{153,166}, *Magstim rapid stimulator (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK)*^{145,147,151,158,165,168}, *Magstim high-speed magnetic stimulator (Magstim Company Limited, Wales, UK)*¹³⁷, *Magstim Rapid2 stimulator (Magstim Co., Ltd., Wales United Kingdom)*^{139,157,167}, *Magstim ultra rapid stimulator (Magstim Company Limited, Whitland, UK)*¹⁵⁹; cinco utilizaron el dispositivo *Dantec MagPro stimulator® (Dantec Medical, Medtronic Inc., Minneapolis, MN)*^{135,146,148,150,152}, mientras que el resto de ensayos incluidos utilizaron otros dispositivos, entre ellos, una versión modificada de *Magpro R30*¹⁶³, *MagVenture RX-100 rTMS (Tonika/Magventure)*¹⁵⁶, *Medtronic Magpro30 magnetic stimulators (Medtronic Inc, Minneapolis, USA)*¹⁵⁵, *Medtronic Repetitive Magnetic Stimulator (Medtronic, Alpine Medical, California)*¹⁵⁴, *Maglite Stimulator (Medtronic)*¹⁴⁹, *Cadwell high-speed stimulator (Cadwell Inc, Kennewick, Washington, USA)*¹⁴⁴, *NeuroStar Xplor* en modo investigación¹⁴² y *el Brainsway deep system*^{74,162}.

Más de dos tercios de los ensayos incluidos (n=23, 85,1% del total) utilizaron una bobina en forma de 8 o de mariposa; entre los restantes, solo uno empleó una bobina circular de 9 cm de diámetro externo¹⁴⁹ y dos la bobina H1^{74,162}, mientras que uno¹⁴² de los ensayos incluidos no informó sobre el tipo de bobina utilizada. Quince de los estudios incluidos

describieron distintas posiciones de la bobina sobre la cabeza del paciente para aplicar la estimulación: de forma tangencial (n=11), con respecto a la línea parasagital (n=1) o definida por los autores como “sobre el cuero cabelludo” (n=1). Siete estudios orientaron la bobina a 45° con respecto a la línea media sagital, mientras que el resto de estudios utilizaron otras orientaciones: hacia el plano parasagital (n=1), dorsolateral y ventrolateral (n=1), oblicuo superior (n=1), o bien lo definieron como “hacia delante o a la nariz del sujeto” (n=2) o “hacia atrás” (n=1), sin especificar más detalles sobre la orientación de la bobina. Para conocer el punto de colocación óptima de la bobina los estudios incluidos utilizaron distintos métodos. El más utilizado fue el consistente con la colocación “5 cm anterior al punto en el que se determinó el UMT” (n=15), aunque otros autores utilizaron otros métodos empleando mayores distancias (6 cm)⁷⁴, utilizando determinadas pruebas para localizarla de forma precisa (electroencefalograma o resonancia magnética nuclear)^{137,139,156,157,167,168}, o bien mediante el uso de técnicas de neuronavegación^{142,155}.

Los parámetros de estimulación utilizados durante el procedimiento de EMTr variaron ampliamente entre los estudios incluidos, principalmente en relación a tres variables: la duración del tratamiento, la frecuencia en el número de sesiones y la intensidad aplicada. Solo once estudios^{74,142,145,147,152,153,158,162,163,165,167,168} informaron sobre el tiempo total de aplicación de la estimulación, el cual varió entre los 9¹⁵⁷ y 61¹⁶³ minutos por sesión, con un tiempo medio de 22,1 (± 15,1) minutos. El número total de sesiones en los ensayos incluidos osciló entre 5^{144,145} y 30¹⁵³ sesiones en un periodo de tiempo comprendido entre 4 días y 10 semanas. El patrón de aplicación de la EMTr fue, en la mayoría de los estudios (n=23, 85,1%), en forma de 5 sesiones por semana y, en menor proporción, 3 o 4 sesiones por semana (14,8%). Solo ocho estudios informaron sobre el tipo de profesional que llevó a cabo la intervención, siendo en estos casos referidos como “clínicos” (n=4)^{146,154,155,158}, “una enfermera o médico”¹⁶³, “un médico”¹⁵¹, “un psiquiatra”¹⁵³ o “investigadores especializados en EMTr”¹⁵⁹. En cuanto a la intensidad de estimulación aplicada, 21 de los estudios incluidos (77,7% del total) utilizaron trenes de pulsos de EMTr de alta frecuencia (≥ 5 Hz), mientras que un ensayo analizó los efectos de la EMTr de baja frecuencia (< 5 Hz)¹⁴⁹ y 5 estudios incluyeron grupos de estudio con ambos tipos de intensidades de EMTr^{145,150,151,155,156}. Entre los estudios incluidos, la frecuencia de repetición de los trenes de estimulación osciló entre 1 Hz y 50 Hz y en diez estudios esta frecuencia superó los 10 Hz. Para establecer la intensidad de estimulación, siete ensayos utilizaron el UMR¹⁹¹⁻¹⁹⁷, aplicando intensidades que oscilaron entre el 80%^{139,147,166} y el 120%^{74,155,156,162,163,165} de dicho umbral. Estos umbrales fueron definidos en nueve de los estudios

incluidos, siendo la definición más empleada la descrita como “intensidad de estímulo más baja requerida para evocar un potencial motor evocado de 50 μ V en al menos cinco de diez pruebas consecutivas con el músculo objeto de estudio en reposo”^{144,148,151,153,158,159}. En los restantes estudios, dos ensayos^{149,153} utilizaron métodos visuales para establecer los umbrales motores (observación de movimientos musculares involuntarios), mientras otro ensayo empleó un número menor de respuestas (al menos 3 respuestas motoras visibles)¹⁴⁷. El número total de estímulos aplicados en los estudios incluidos osciló entre los 8000¹⁴⁷ y los 120.240 estímulos¹⁶² con un intervalo entre los 8¹⁶⁶ y los 180 segundos¹⁴⁹, si bien no todos los estudios incluidos proporcionaron información al respecto. La duración media del estímulo varió entre 1,9 segundos¹³⁷ y 140 segundos¹⁵¹, aunque cinco estudios no proporcionaron información sobre esta variable^{142,152,154,156,166}. Los principales detalles relacionados con las características de las intervenciones de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de las intervenciones en los estudios incluidos

| Autor y año | Tipo de estimulación | Tipo de dispositivo estimulador | Tipo de bobina | Frecuencia de repetición (Hz) | Intensidad de estimulación (% UM) | Número de sesiones | Número total de pulsos |
|--|-------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------|
| Ahmed <i>et al.</i> , 2020 ¹⁸⁵ | EMTr AF Unilateral | <i>Magstim Rapid</i> ® | Figura de ocho | 10 Hz | 120% | 25 | 50000 |
| Avery <i>et al.</i> , 2006 ¹⁹⁵ | EMTr AF Unilateral | <i>Dantec Magpro</i> ® | Figura de ocho | 10 Hz | 110% | 15 | 24000 |
| Baeken <i>et al.</i> , 2013 ¹³⁷ y 2014 ¹⁶⁴ | EMTr AF Unilateral | <i>Magstim High-speed</i> ® | Figura de ocho | 20 Hz | 110% | 20 | 31200 |
| Bakim <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵³ | EMTr AF Unilateral | <i>Magstim</i> ® | Figura de ocho | 20 Hz | 80%-110% | 30 | 24000 |
| Blumberger <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵⁴ | EMTr AF + BF Uni/bilateral | <i>Medtronic Repetitive</i> ® | Figura de ocho | 10 Hz | 100% | 15 | 21750 |
| Blumberger <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵⁶ | EMTr BF/ERTc Uni/bilateral | <i>Magventure Rx100</i> ® | Figura de ocho | 1 Hz y 10 Hz | 120% | 15 | 31500 |
| Boutros <i>et al.</i> , 2002 ¹⁴⁷ | EMTr AF Unilateral | <i>Magstim Rapid</i> ® | Figura de ocho | 20 Hz | 80% | 10 | 8000 |
| Chou <i>et al.</i> , 2020 ¹⁸⁶ | ERTi-c Bilateral | <i>Magstim 200</i> ® | Figura de ocho | 50 Hz | 80% | 10 | 12000 |
| Duprat <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵⁷ | ERTi Unilateral | <i>Magstim Rapid 2</i> ® | Figura de ocho | 50 Hz | 110% | 20 | 32400 |
| Fitzgerald <i>et al.</i> , 2012 ¹⁵⁵ | EMTr AF/BF Uni/Bilateral | <i>Medtronic Magpro30</i> ® | Figura de ocho | 1 Hz y 10 Hz | 120% | 15 | 22500 |
| García-Toro <i>et al.</i> , 2001 ¹⁴⁶ | EMTr AF Unilateral | <i>Dantec Magpro</i> ® | Figura de ocho | 20 Hz | 90% | 10 | 12000 |
| García-Toro <i>et al.</i> , 2006 ¹⁵⁰ | EMTr AF + BF Bilateral | <i>Dantec Magpro</i> ® | Figura de ocho | 1 y 20 Hz | 110% | 10 | NR |
| Holtzheimer <i>et al.</i> , 2004 ¹⁴⁸ | EMTr AF Unilateral | <i>Dantec Magpro</i> ® | Figura de ocho | 10 Hz | 110% | 10 | 16000 |
| Kang <i>et al.</i> , 2016 ¹⁵⁸ | EMTr AF Unilateral | <i>Magstim Rapid</i> ® | Figura de ocho | 10 Hz | 110% | 10 | 10000 |
| Kaster <i>et al.</i> , 2018 ¹⁶² | EMTr Profunda | <i>Brainsway deep</i> ® | H1 | 18 Hz | 120% | 20 | 120240 |

Tabla 2. Características de las intervenciones en los estudios incluidos (continuación)

| Autor y año | Tipo de estimulación | Tipo de dispositivo estimulador | Tipo de bobina | Frecuencia de repetición (Hz) | Intensidad de estimulación (% UM) | Número de sesiones | Número total de pulsos |
|--|-------------------------------|---------------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------|
| Kauffmann et al., 2004 ¹⁴⁹ | EMTr BF Unilateral | Maglite® | Circular | 1 Hz | 110% | 10 | NR |
| Levkovitz et al., 2015 ⁷⁴ | EMTr Profunda | Brainsway deep® | H1 | 18 Hz | 120% | 20 | 39600 |
| Li et al., 2014 ¹³⁹ | EMTr AF/ERTi Uni/bilateral | Magstim Rapid 2® | Figura de ocho | 50 Hz | 80% | 10 | 27000 |
| Li et al., 2020 ¹⁶⁷ | EMTr AF/ERTi Unilateral | Magstim Rapid 2® | Figura de ocho | 5 Hz y 10 Hz | 80%-100% | 10 | 17000 |
| Padberg et al., 1999 ¹⁴⁵ | EMTr AF/BF Unilateral | Magstim Rapid® | Figura de ocho | 10 Hz y 0,3 Hz | 90% | 5 | 15000 |
| Pallanti et al., 2010 ¹⁵¹ | EMTr AF/BF Uni/bilateral | Magstim Rapid® | Figura de ocho | 1 Hz y 10 Hz | 100%-110% | 15 | 21300 |
| Pascual-Leone et al., 1996 ¹⁴⁴ | EMTr AF Bilateral | Cadwell high Mspeed® | Figura de ocho | 10 Hz | 90% | 5 | NR |
| Taylor et al., 2018 ¹⁴² | EMTr AF Unilateral | NeuroStar Xplor® | NR | 10 Hz | 120% | 20 | 60000 |
| Theleritis et al., 2017 ¹⁵⁹ | EMTr AF Unilateral | Magstim Ultrarapid® | Figura de ocho | 20 Hz | 100% | 15-30 | 32400 |
| Van Eijndhoven et al., 2020 ¹⁶⁸ | EMTr AF Unilateral | Magstim Rapid® | Figura de ocho | 10 Hz | 110% | 20 | 60000 |
| Yesavage et al., 2018 ¹⁶³ | EMTr AF Unilateral | MagVenture R30® | Figura de ocho | 10 Hz | 120% | 20-30 | 120000 |
| Zheng et al., 2010 ¹⁵² | EMTr AF Unilateral | Dantec Magpro ® | Figura de ocho | 15 Hz | 100%-110% | 20 | 60000 |

AF: Alta frecuencia; BF: Baja frecuencia; EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva; ERT: Estimulación de ráfagas *theta* continua; ERTi: Estimulación de ráfagas *theta* intermitente; NR: No reportado; UM: Umbral motor

Comparadores

Veintiséis de los 27 estudios incluidos compararon la EMTr con la EMTr simulada, mientras uno de ellos lo hizo frente a la TEC¹⁶⁵. Nueve ensayos^{139,145,150,151,153,155,156,159,167} establecieron un grupo de adicional a la simulación, mientras que dos de ellos establecieron dos grupos de estudio adicionales como comparadores^{139,159}. Entre los comparadores adicionales a la EMTr simulada considerados por los estudios incluidos figuraron: el uso combinado de EMTr y la tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)¹⁵⁰, la aplicación unilateral de la EMT^{151,155,156}, así como el empleo de distintas intensidades de estimulación¹⁵³ (110% de UM), velocidad (EMTr lenta)¹⁴⁵, modalidades (ERTi)^{139,167} y patrones de EMT (dos sesiones de estimulación diarias)¹⁵⁹.

Los patrones y parámetros de aplicación de las intervenciones de simulación fueron similares a los empleados por la intervención experimental (EMTr), salvo por el uso de determinadas estrategias para evitar la estimulación real del cerebro. Entre estas estrategias, la más utilizada por los estudios incluidos fue la inclinación de la bobina a 45° (n=9) o 90° (n=9), aunque los autores de ocho estudios emplearon bobinas especialmente diseñadas que incorporan la función de simulación en la propia bobina (muy similares a las originales, pero sin estimulación activa).

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Utilizamos la herramienta RoB 2 para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los 27 ensayos incluidos^{74,135-168} para los desenlaces primarios. Puesto que los desenlaces primarios estaban interrelacionados entre sí (la tasa de respuesta y remisión venían definidos por las puntuaciones medias al cuestionario HDRS) y las evaluaciones del riesgo de sesgo eran muy similares para todos ellos, evaluamos el riesgo de sesgo de forma conjunta para los tres desenlaces principales sobre efectividad. La Figura 3 resume el riesgo de sesgo para cada uno de los dominios específicos evaluados de cada uno de los ensayos incluidos.

Figura 3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

| | Proceso de selección | Desviación del proceso de investigación y sesgo | Falta de datos de desenlace | Medida del desenlace | Selección de resultado informado | Riesgo de sesgo global |
|--------------------------|----------------------|---|-----------------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------|
| Bakiri 2012 | + | + | + | + | + | + |
| Holtros 2002 | + | + | + | + | + | + |
| Arcy 2006 | + | + | + | - | + | - |
| Buribekov 2012 | + | + | + | + | + | + |
| Saichon 2001 | + | + | + | + | + | + |
| García-Tora 2000 | + | + | + | + | + | + |
| Fitzgerald 2012 | + | + | + | + | + | + |
| Holtzman 2004 | + | + | + | + | + | + |
| Kaufmann 2004 | - | + | + | + | + | - |
| Padberg 1999 | - | + | + | + | + | - |
| Holtan 2010 | + | + | + | + | + | + |
| Pozual-Luzco 1996 | + | + | + | + | + | + |
| Zhang 2010 | + | + | + | + | + | + |
| Hoake 2013 | + | + | + | + | + | + |
| L 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Buribekov 2015 | + | + | + | + | + | + |
| Upreti 2016 | + | + | + | + | + | + |
| Theddis 2017 | + | + | + | + | + | + |
| Chou 2020 | + | + | - | + | + | - |
| Yezvezaj 2018 | + | + | + | + | + | + |
| Kang 2016 | + | + | + | + | + | + |
| Arned 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Van Hooft 2019 | + | - | + | + | + | - |
| Limovitz 2015 | + | + | + | + | + | + |
| Kasler 2015 | + | + | + | + | + | + |
| Li 2019 | + | + | + | + | + | + |
| Taylor 2019 y Light 2019 | + | + | + | + | + | + |

Figura 3. En la imagen superior, un signo (+) verde indica que el dominio fue evaluado como de bajo riesgo; un signo negativo rojo (-) indica que el dominio fue evaluado como de alto riesgo de sesgo; y un signo de interrogación amarillo (!) indica que existe cierta preocupación por el riesgo de sesgo de dicho dominio.

Dominio 1. Proceso de asignación al azar

Asumimos un riesgo indeterminado general de sesgo asociado al proceso de asignación al azar, ya que, aunque todos los estudios incluidos fueron descritos como ensayos aleatorizados por sus autores, tan sólo seis proporcionaron suficiente información sobre el proceso de asignación como para determinar si la secuencia era realmente aleatoria. Estos seis estudios (22,2% del total) fueron clasificados como de riesgo de sesgo bajo, ya que en términos generales utilizaron métodos de aleatorización informatizados y ocultaron la secuencia de asignación (principalmente mediante el empleo de sobres cerrados y bases de datos informáticas protegidas con contraseñas). Además, calificamos como de alto riesgo de selección a dos de los estudios^{145,149}, ya que era poco probable que los métodos utilizados, tanto para la generación de la secuencia como para la asignación a los grupos de estudio, fuera realmente aleatoria.

Dominio 2. Desviaciones de las intervenciones previstas

El riesgo de sesgos derivados de posibles desviaciones en los protocolos de las intervenciones fue considerado indeterminado en 18 de los estudios incluidos (66,6% del total). Los principales motivos fueron la falta de cegamiento de los profesionales encargados de realizar la intervención o la falta de información detallada sobre los análisis incluían los participantes en los grupos de intervención a los que fueron asignados al azar independientemente de las intervenciones que realmente finalmente recibieron. Este riesgo de sesgo fue evaluado como alto en uno¹⁶⁸ de los estudios incluidos debido principalmente a que la información proporcionada sobre los métodos de cegamiento utilizados resultó insuficiente para determinar si los participantes y/o los profesionales que desarrollaban la EMTr conocían la intervención que les había sido asignada, además de posibles desequilibrios de las desviaciones entre grupos. Para los restantes ocho estudios, el riesgo de sesgo derivado de cambios en el protocolo de la intervención fue considerado bajo ya que emplearon métodos adecuados de cegamiento e implementación de las intervenciones.

Dominio 3. Falta de datos de resultados

Consideramos que el riesgo general de sesgo derivado de la falta de resultados fue bajo, ya que para la mayoría de los estudios (n=16, 59,2% del total) los datos estuvieron disponibles para prácticamente todos los participantes aleatorizados. Sin embargo, este riesgo de sesgo fue evaluado como alto en un estudio¹⁶⁶, debido a que el número de pacientes que abandonaron el estudio por la aparición de vértigo o mareos tras recibir la intervención pudo tener un impacto en los resultados obtenidos. En los

restantes 10 estudios el riesgo de sesgo asociado a la falta de datos fue considerado indeterminado principalmente por motivos relacionados con el alto índice de pérdidas durante el seguimiento (> 5% o superiores al número de eventos registrados) y/o a desigualdades entre grupos en el número de abandonos (10% en el grupo de EMTr *versus* 13% en el grupo de simulación).

Dominio 4. Medición del resultado

Por lo general, el riesgo de la existencia de sesgos derivados de la medición del resultado fue considerado indeterminado, puesto que 24 de los 27 estudios incluidos (88,8% del total) utilizaron métodos de medida de resultados apropiados para los desenlaces propuestos, es decir, todos ellos emplearon cuestionarios validados y sensibles a los efectos de la intervención. Tan solo se consideró este sesgo como alto en uno de los estudios¹³⁵ en el que consideramos que el hecho de que el investigador conociera la intervención asignada podría influir en el registro de los resultados sobre la puntuación al cuestionario HDRS. En dos estudios^{150,165} el riesgo de este sesgo se consideró incierto por falta de información sobre el cegamiento de los evaluadores con alta sospecha¹⁵⁰ y al hecho de que se descubriera el cegamiento tras la aplicación de la intervención¹⁶⁵.

Dominio 5. Informe selectivo de los resultados

El riesgo de sesgo general derivado de un posible informe selectivo de los resultados fue considerado bajo, ya que todos los ensayos incluidos analizaron los resultados de acuerdo al plan de análisis preestablecido y lo finalizaron antes de que se descubriera el cegamiento de los datos.

Riesgo de sesgo global

El riesgo de sesgo fue en general indeterminado, es decir, 21 estudios (77,7% del total) planteaban cierta preocupación en al menos un dominio para el desenlace analizado, pero sin alcanzar alto riesgo de sesgo para ninguno de los dominios.

El riesgo global de sesgo resultó alto en cinco ensayos^{135,145,149,166,168} (18,5% del total), considerándose que o bien estos estudios presentaban un alto riesgo de sesgo en al menos un dominio para este resultado o bien que el estudio planteaba cierta preocupación en múltiples dominios de manera que reduce sustancialmente la confianza en el resultado. Por último, solo en dos de los estudios incluidos^{74,151} (7,4% del total) el riesgo de sesgo global se evaluó como bajo partiendo de que dichos estudios presentaban bajo riesgo de sesgo en todos los dominios para el desenlace analizado.

Principales resultados sobre eficacia

Comparación 1: EMTr frente a simulación

Desenlaces principales

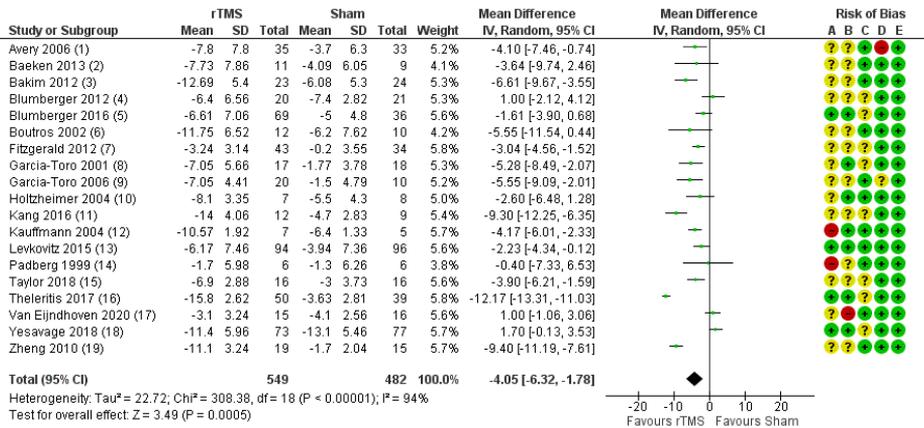
Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva

Los ensayos incluidos utilizaron diferentes herramientas para determinar los cambios en la gravedad de la sintomatología depresiva. La escala de medida más utilizada fue el cuestionario HDRS, empleada por todos los estudios incluidos, seguida de otros cuestionarios como el MADRS y el BDI. Otros instrumentos de medida utilizados de forma individual por los estudios incluidos fueron los cuestionarios CGI y QIDS.

Sintomatología depresiva medida con el cuestionario HDRS

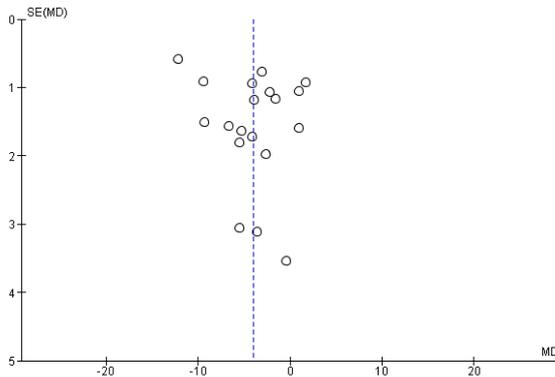
Diecinueve de los 27 ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la gravedad de los síntomas depresivos de pacientes con TDM mediante puntuaciones medias a distintas versiones del cuestionario HDRS. Estos estudios establecieron la comparación frente a una intervención simulada y siguieron a los pacientes entre los 5 días y las 6 semanas posteriores a la intervención. Para conocer el efecto de la EMTr sobre el cambio en las puntuaciones de depresión al final de la fase de tratamiento combinamos los datos de estos estudios. El análisis acumulado de los datos proporcionados por estos estudios reveló diferencias significativas a favor del grupo de estudio tratado con EMTr frente al grupo tratado con EMTr simulada (DM: -4,05; 95% IC: -6,32 a -1,78; 19 ensayos; 1031 pacientes; $p=0,0005$; I^2 : 94%; Figura 4). La certeza de la evidencia para esta variable se consideró baja por inconsistencia derivada una alta heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos en el análisis ($I^2=94\%$). No detectamos evidencia clara de la existencia de sesgo de publicación tras la inspección visual del gráfico en embudo para este desenlace (Figura 5).

Figura 4. Comparación: EMTr versus simulación: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva medidos con el cuestionario HDRS.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

Figura 5: Funnel plot para la comparación: EMTr versus simulación. Desenlace: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva



Análisis de sensibilidad

Llevamos a cabo análisis de sensibilidad para explorar la solidez de los resultados obtenidos para este desenlace y para ello excluimos del metanálisis aquellos estudios con alto riesgo de sesgo (DM: -4,56, IC del 95 % de -7,21 a -1,92; $p=0,0007$, 15 ensayos; 908 participantes), los estudios que definían la resistencia al tratamiento farmacológico antidepresivo como ≥ 2 fracasos previos (DM: -4,10, IC del 95 % de -6,68 a -1,51; $p=0,002$; 15 ensayos; 767 participantes), y los estudios que utilizaron versiones distintas del cuestionario HDRS-17 (DM: -4,59, IC del 95 % de -7,57 a 1,61; $p=0,003$; 12 ensayos; 580 participantes), En todos estos análisis, independientemente de la exclusión de dichos estudios, las personas tratadas con EMTr obtuvieron puntuaciones de sintomatología depresiva más bajas que las tratadas con rTMS simulada manteniendo la certeza de la evidencia moderada.

Análisis de subgrupos

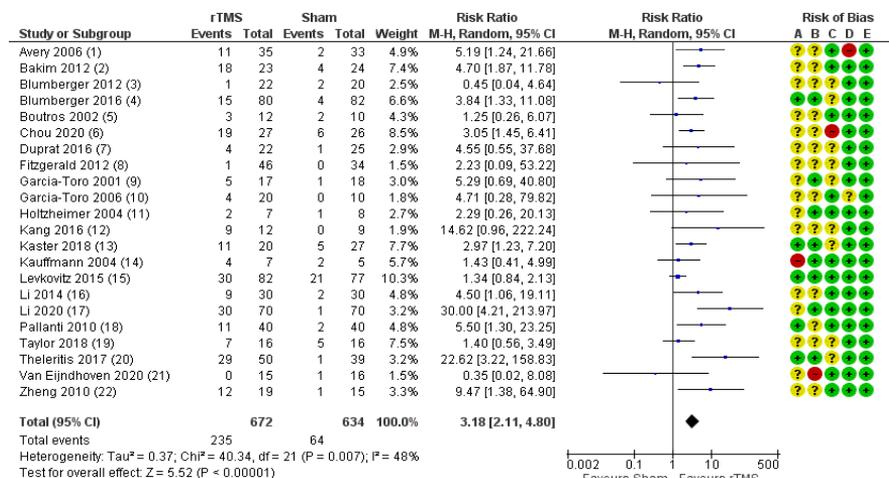
En relación a los análisis por subgrupos, no encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo, lo que sugiere que factores como la estrategia de tratamiento ($p=0,48$), el tipo de frecuencia de EMT empleada ($p=0,35$) o el número de número de sesiones de tratamiento aplicadas ($p=0,27$), no modifican el efecto de la EMTr en comparación con la simulación. Sin embargo, para los subgrupos de cambio de estrategia o determinados tipos de EMTr (como los de baja frecuencia y EMT profunda) el número de ensayos y participantes que proporcionaron datos para los análisis fue menor, de igual forma que para el subgrupo de estudios en los que se aplicaron menos de 15 sesiones, de forma que nuestros análisis pueden no haber sido capaz de detectar diferencias entre subgrupos.

Tasa de respuesta

Veintidós de los 27 estudios incluidos proporcionaron datos sobre la tasa de respuesta de los pacientes con TDM al tratamiento con EMTr dentro de las primeras seis semanas de seguimiento. La tasa de respuesta media bruta para los pacientes tratados de forma activa con EMTr fue del 35% frente a una respuesta del 10% para los pacientes incluidos dentro del grupo de simulación. En el análisis acumulado de los datos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de respuesta a favor de la EMTr en comparación con la simulación (RR: 3,18; 95% IC: 2,11 a 4,80; 22 ensayos; 1306 participantes; $p < 0,00001$; I^2 : 48%; Figura 6). También realizamos un metanálisis para mostrar la diferencia de riesgo entre los dos grupos (Figura 7), encontrando una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente un 25% (95% IC: 16 % -35 %). Para el cálculo de NNTb, y puesto que las tasas de respuesta en los grupos de control de los estudios

incluidos variaron ampliamente (muy probablemente debido al pequeño tamaño muestral de varios estudios), optamos por un método conservador incluyendo la tasa de respuesta media en los grupos simulados de los 5 ensayos con mayor tamaño muestral (tamaño de la muestra de 80 a 162 participantes). Esta tasa media de respuesta en los grupos de simulación fue del 9% (ligeramente inferior al 10% de tasa de respuesta media basal si consideráramos todos los estudios incluidos). De esta forma, para una población con una tasa de respuesta basal del 9% y una duración del estudio de entre 1 y 6 semanas, el NNTb para lograr 1 respuesta adicional es de 4 pacientes (IC del 95%, 3 a 5). En comparación, si la verdadera tasa de respuesta del control fuera del 10 %, el NNTb sería de 4 pacientes (IC del 95%, de 3 a 4), proporcionando ambas aproximaciones resultados muy similares. La certeza de la evidencia para este desenlace fue considerada

Figura 6. Comparación: EMTr versus simulación: Tasa de respuesta.



como moderada, disminuyendo un punto por inconsistencia derivada una heterogeneidad estadística significativa detectada entre los estudios incluidos en el análisis ($I^2 = 48\%$). En cuanto al posible sesgo de publicación para este desenlace, no encontramos evidencia clara de su existencia tras la inspección visual del gráfico en embudo (Figura 8).

- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

Figura 7. Comparación: EMTr versus simulación: Tasa de respuesta (diferencia de riesgo).

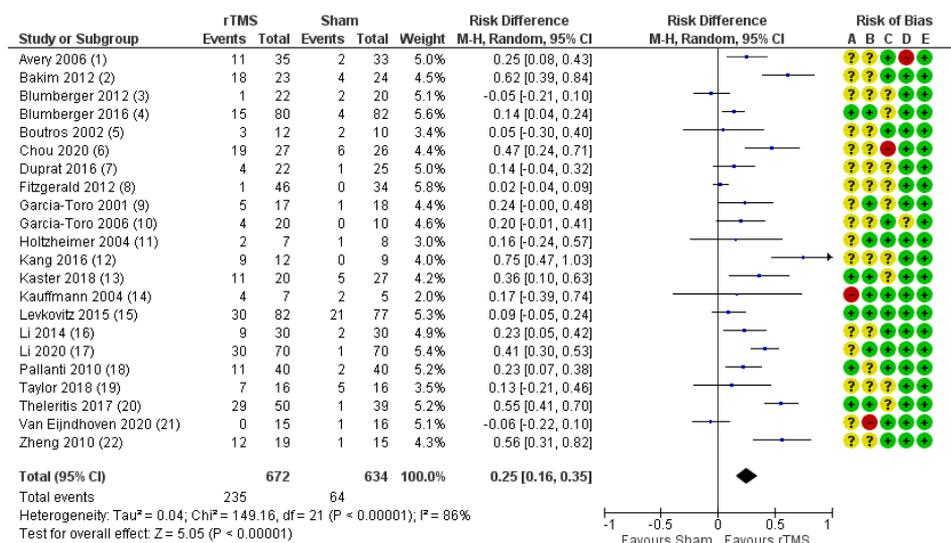
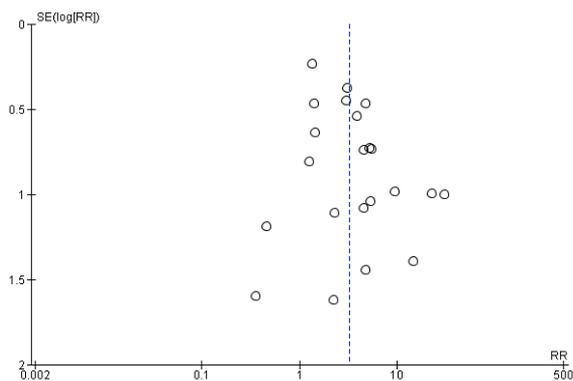


Figura 8: Funnel plot para la comparación: EMTr versus simulación. Desenlace: Tasa de respuesta



Análisis de sensibilidad

Desarrollamos análisis de sensibilidad para investigar la solidez de los resultados y volvimos a realizar los análisis para la tasa de respuesta, esta vez excluyendo del metanálisis aquellos estudios con alto riesgo de sesgo (RR: 3,53, IC del 95 % de 2,14 a 5,82; $p < 0,0001$, 18 ensayos; 1142 participantes), los estudios que definían la resistencia al tratamiento farmacológico antidepresivo como ≥ 2 fracasos previos (RR: 3,40, IC del 95 % de 2,06 a 5,60; $p < 0,0001$, 13 ensayos; 726 participantes), y los estudios

que utilizaron versiones distintas del cuestionario HDRS-17 (RR: 4,20, IC del 95 % de 2,43 a 7,25; $p < 0,0001$, 15 ensayos; 948 participantes). En todos estos análisis, independientemente de la exclusión de dichos estudios, las personas tratadas con EMTr obtuvieron tasas de respuesta más elevadas que las tratadas con EMTr simulada manteniendo la certeza de la evidencia moderada.

Análisis de subgrupos

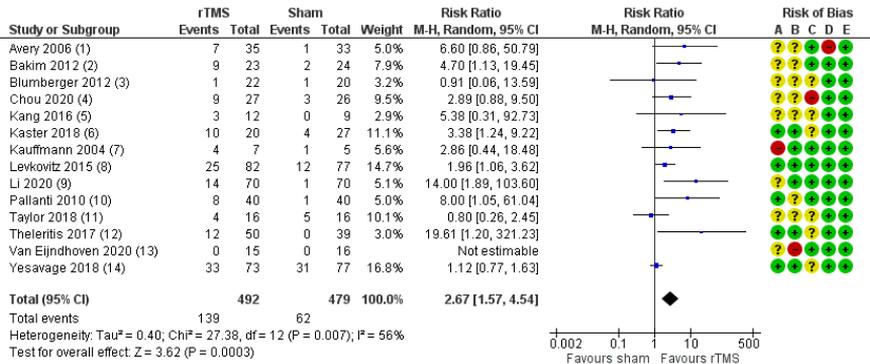
No encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo, lo que sugiere que factores como la estrategia de tratamiento ($p= 0,95$), el tipo de frecuencia de EMT empleada ($p= 0,32$) o el número de número de sesiones de tratamiento aplicadas ($p= 0,70$), no modifican el efecto de la EMTr en comparación con la simulación en relación a la tasa de respuesta. Sin embargo, la contribución a los análisis hubo un número menor de ensayos y participantes contribuyeron con datos para los subgrupos de cambio de estrategia o determinados tipos de EMTr (como los de baja frecuencia y EMT profunda), así como para el subgrupo de estudios en los que se aplicaron menos de 15 sesiones, por lo que el análisis puede no haber sido capaz de detectar diferencias entre subgrupos.

Tasa de remisión

De los 27 ensayos incluidos en esta revisión, 14 proporcionaron datos procedentes de 971 participantes sobre la tasa de remisión dentro de las primeras seis semanas de seguimiento tras el tratamiento con EMTr.

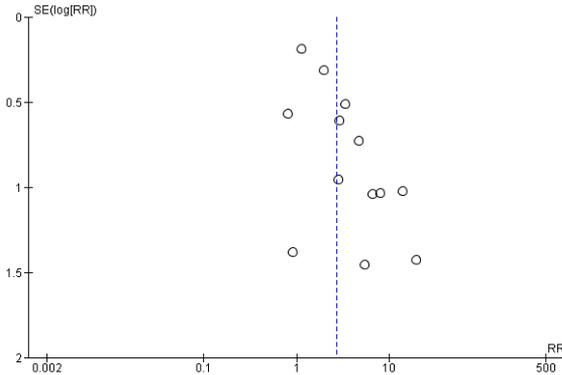
La tasa media bruta de remisión para los pacientes tratados de forma activa con EMTr fue del 28% frente a una respuesta del 13% para los pacientes sometidos a simulación. En el análisis acumulado de los datos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de remisión a favor de la EMTr en comparación con la simulación (RR: 2,67; 95% IC: 1,57 a 4,54; 14 ensayos; 971 participantes; $p=0,0003$; $I^2= 56\%$; Figura 9). También realizamos un metanálisis para mostrar la diferencia de riesgo entre los dos grupos, encontrando una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente un 15% (95% IC: 9% -21%). A la vista de estos datos y considerando un riesgo basal de remisión espontánea del 13% (grupo de simulación) la NNTb corresponde a 7 pacientes (IC del 95%, de 5 a 10). La certeza de la evidencia para este desenlace fue considerada como moderada, puesto que disminuimos un punto por inconsistencia derivada una heterogeneidad estadística significativa detectada entre los estudios incluidos en el análisis ($I^2=56\%$). No encontramos evidencia clara en cuanto al posible sesgo de publicación para este desenlace tras la inspección visual del gráfico en embudo (Figura 10).

Figura 9. Comparación: EMTr versus simulación: Tasa de remisión.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

Figura 10: Funnel plot para la comparación: EMTr versus simulación. Desenlace: Tasa de remisión



Análisis de sensibilidad

Realizamos análisis de sensibilidad para investigar la solidez de los resultados para el desenlace correspondiente a la tasa de remisión, donde excluimos aquellos estudios con alto riesgo de sesgo (RR: 2,55, IC del 95 % de 1,36 a 4,77; $p=0,004$, 10 ensayos; 807 participantes), los estudios que definían la resistencia al tratamiento farmacológico antidepresivo como ≥ 2 fracasos previos (RR: 2,47, IC del 95 % de 1,09 a 5,59; $p=0,02$, 8 ensayos; 520 participantes), y los estudios que utilizaron versiones distintas del cuestionario HDRS-17 (RR: 4,15, IC del 95% de 1,58 a 10,88; $p=0,004$, 9

ensayos; 550 participantes). En todos estos análisis, independientemente de la exclusión de dichos estudios, las personas tratadas con EMTr obtuvieron tasas de remisión más altas que las tratadas con EMTr simulada a la vez que se mantenía la certeza de la evidencia moderada.

Análisis de subgrupos

No encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo, lo que sugiere que factores como la estrategia de tratamiento ($p= 0,62$), el tipo de frecuencia de EMT empleada ($p= 0,68$) o el número de número de sesiones de tratamiento aplicadas ($p= 0,27$), no modifican el efecto de la EMTr en comparación con la simulación en relación a la tasa de remisión. Sin embargo, es importante señalar que hubo un número menor de ensayos y participantes que contribuyeron con datos para los subgrupos de cambio de estrategia o determinados tipos de EMTr (como los de baja frecuencia y EMT profunda), así como para el subgrupo de estudios en los que se aplicaron menos de 15 sesiones, por lo que el análisis puede no haber sido capaz de detectar diferencias entre subgrupos.

Comparación 2: EMTr frente a TEC

Desenlaces principales

Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología depresiva

Tan solo uno de los estudios incluidos¹⁶⁵ analizó los cambios desde el inicio en la intensidad de los síntomas depresivos de pacientes sometidos a EMTr frente a TEC, lo que imposibilitó la realización del metanálisis para esta comparación. Los autores del estudio analizaron las puntuaciones medias obtenidas con el cuestionario HDRS-17 durante una semana de seguimiento. Aunque nuestro análisis de los datos proporcionados reveló diferencias a favor del grupo de estudio tratado con TEC frente al grupo tratado con EMTr (DM: 5,15; 95% IC: 2,19 a 8,11; 1 ensayo; 36 pacientes), los autores del estudio concluyeron una mejora significativa en la sintomatología depresiva después del tratamiento con ambas intervenciones (TEC y EMTr). Además, señalaron que la remisión de muchos síntomas depresivos se correlacionó con la mejora cognitiva después del tratamiento con EMTr, a diferencia de lo que ocurrió con el grupo tratado con TEC.

Principales resultados sobre seguridad

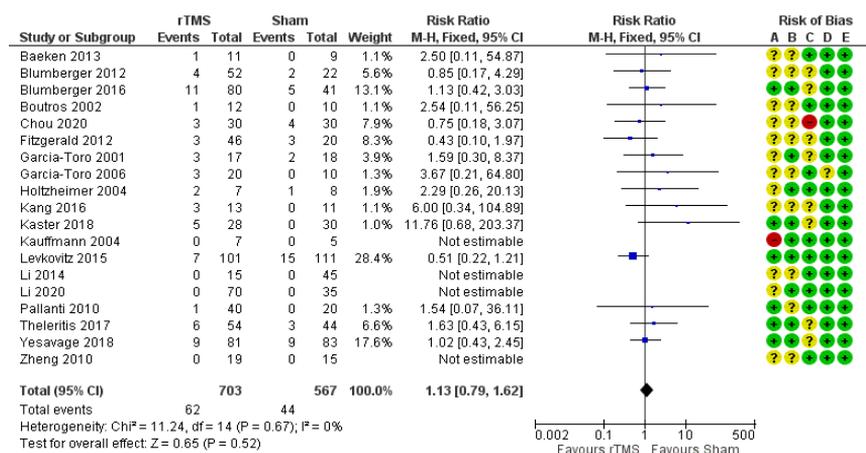
Comparación 1: EMTr frente a simulación

Desenlaces principales

Tolerancia o aceptabilidad al tratamiento

Diecinueve de los 27 ensayos incluidos en esta revisión proporcionaron datos sobre las pérdidas y abandonos durante el seguimiento de 1.270 pacientes entre la primera y sexta semana posterior al tratamiento. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis acumulado del número de abandonos/pérdidas entre el grupo de participantes tratados con EMTr (con una tasa de abandonos del 8,8%) y el grupo tratado con simulación (con una tasa de abandonos del 7,7%) (RR: 1,13; 95% IC: 0,79 a 1,62; 19 ensayos; 1270 pacientes; $p=0,52$; $I^2=0\%$; Figura 11). La certeza de la evidencia para este desenlace fue considerada alta.

Figura 11. Comparación: EMTr versus simulación: Tolerancia o aceptabilidad del tratamiento.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

Efectos adversos

Seis estudios^{142,148,149,155,157,165} informaron que no hubo eventos adversos o efectos secundarios de la EMTr activa o simulada, uno de ellos¹⁵² no informó sobre si hubo eventos adversos y otros no proporcionaron los datos sobre los eventos adversos de forma diferenciada para los diferentes grupos de EMTr. Entre los ensayos incluidos, 20 estudios proporcionaron datos concretos sobre las tasas de eventos adversos acontecidos durante la aplicación de la intervención y/o el seguimiento de los pacientes. Debido a la escasa frecuencia de los eventos adversos, consideramos que no era apropiado desarrollar un metanálisis y presentamos de forma narrativa los resultados para esta variable.

En términos generales, los eventos adversos fueron similares entre los grupos EMTr y simulado. El 27,3% de los pacientes notificaron al menos un evento adverso, siendo la mayoría eventos menores. Los eventos adversos reportados con más frecuencia fueron la aparición de cefalea (un 52,3% del total), a menudo descrita como de ligera intensidad y carácter autolimitado (22,1% en grupo tratado con EMTr vs. 16,6% en grupo tratado con simulación) y las molestias en el cuero cabelludo (con un 10,7% del total de eventos adversos) también de naturaleza autolimitada (12,4% vs. 6,2%). Con menor frecuencia se describieron otros eventos adversos como la aparición de problemas de audición (8,8% del total) y dolor afectando a la piel, cara, músculos, cuello, o definido como sensación de raspado o ardor (7,4% del total), seguido de otros eventos como los problemas nasales (18%), insomnio (16%), vértigo (15%), problemas cognitivos (11%), caídas (11%) y fatiga (10%). Los eventos adversos descritos como esporádicos (frecuencia $\leq 5\%$ del total de eventos adversos) fueron el dolor de espalda, náuseas, ansiedad, problemas bucales, espasmos musculares, alteraciones visuales y problemas gastrointestinales.

Efectos adversos graves

Aunque tres estudios^{148,157,158} notificaron la ausencia de eventos de carácter grave en los grupos de intervención y simulación, nueve^{74,135,139,144,151,154,159,163,168} de los ensayos incluidos proporcionaron datos sobre la aparición de este tipo de eventos durante el tratamiento o el seguimiento de los pacientes. Entre ellos, el efecto adverso grave descrito con más frecuencia fue la ideación de suicidio/autolisis (11 eventos), describiéndose también casos individuales de infarto agudo de miocardio, fractura de codo, nefrolitiasis, crisis de cefalea en racimos y convulsiones.

Comparación 2: EMTr frente a TEC

Desenlaces principales

Tolerancia o aceptabilidad al tratamiento

Tan solo uno de los estudios incluidos¹⁶⁵ proporcionó datos sobre las pérdidas y abandonos durante el seguimiento en el que los autores notificaron la pérdida de 3 participantes tras la segunda, tercera y quinta sesión de tratamiento en el grupo de tratamiento con TEC debido a la aparición de eventos adversos, mientras que solo un participante abandonó el grupo sometido a EMTr después de la quinceava sesión a causa de la ausencia de mejora de los síntomas.

Efectos adversos

Los autores del único estudio que analizó los eventos adversos acontecidos para esta comparación notificaron la aparición de cefaleas y dolores musculares en tres pacientes del grupo sometido a TEC que conllevaron al abandono del estudio de forma precoz (tras la segunda, tercera y quinta sesión de tratamiento). En cambio, en el grupo de estudio sometido a EMTr solo describieron el caso de un paciente que experimentó falta de mejoría de los síntomas depresivos, lo que le llevó al abandono del estudio después de la 15ª sesión de tratamiento.

Efectos adversos graves

Los autores el único estudio que analizó los eventos adversos acontecidos para esta comparación no notificaron la aparición eventos adversos graves en ninguno de los grupos analizados.

Estudios en marcha

En el Anexo 5, se recogen las principales características de los ensayos clínicos en marcha que hemos identificado en las búsquedas realizadas.

Discusión

El propósito de esta revisión fue evaluar la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes diagnosticados de TDM resistente al tratamiento farmacológico. Además de 21 estudios en marcha¹⁶⁹⁻¹⁹⁰, se identificaron 27 ensayos clínicos finalizados (35 referencias)^{74,135-168}, publicados entre 1996 y 2020 y procedentes de distintos países de Europa, Asia, África y Oceanía. Estos ensayos, en su mayoría con un diseño de grupos paralelos, analizaron diferentes desenlaces de efectividad y seguridad de la EMTr en un total de 1541 pacientes con TDM con un seguimiento de hasta 6 semanas posteriores a la intervención. Tanto el tamaño muestral como la población de estudio fueron variados e incluyeron participantes adultos con diferentes grados de refractariedad al tratamiento farmacológico, distintas situaciones funcionales basales y tiempos de evolución de la enfermedad, con una media aproximada del último episodio depresivo de 21 meses. Estos ensayos evaluaron los efectos de las distintas modalidades de EMTr, en su mayor parte de la modalidad EMTr de alta frecuencia, aunque también abordaron los resultados de la ERTi y la EMT profunda. El comparador más frecuente entre los estudios incluidos fue la estimulación simulada, de forma que solo uno de ellos comparó los efectos de la EMTr frente a la TEC. Los parámetros de estimulación utilizados durante el procedimiento de EMTr variaron entre los estudios incluidos, principalmente en relación a la duración del tratamiento, la frecuencia en el número de sesiones y la intensidad aplicada.

Resumen de los principales resultados

En términos de eficacia, uno de los principales objetivos del tratamiento en pacientes con TDM es lograr la remisión completa de los síntomas restaurando la funcionalidad del paciente. En nuestro trabajo, al comparar frente a la simulación, los análisis acumulados mostraron diferencias significativas a favor de la EMTr en términos de gravedad de los síntomas depresivos, la tasa de respuesta y la tasa de remisión durante el seguimiento a corto plazo (seguimiento ≤ 6 semanas). En cuanto a la intensidad de la sintomatología depresiva, la EMTr mostró una reducción de más de 4 puntos en el cuestionario HDRS con respecto a la simulación, superando el efecto del tratamiento considerado como clínicamente relevante ($DM \geq 3,5$) (certeza de la evidencia baja). En relación a la tasa de respuesta, entendida como una reducción $\geq 50\%$ en las puntuaciones a dicha escala, fue mayor en el grupo tratado con EMTr (con una tasa de respuesta media del 35%) que en el grupo tratado con la simulación, de forma que los pacientes tratados

con EMTr tuvieron una probabilidad mayor de tres veces de alcanzar la respuesta y el NNTb para lograr una respuesta adicional es de 4 pacientes (certeza de la evidencia moderada). Considerando la tasa de remisión (entendida como la consecución de una puntuación ≤ 7 puntos en la escala HDRS), la EMTr también se asoció a una mayor probabilidad de remisión frente a la simulación, de modo que los pacientes sometidos a EMTr tenían más del doble de probabilidad de alcanzar la remisión de los síntomas, con un NNTb de 7 pacientes (certeza de la evidencia moderada). En los análisis por subgrupos que realizamos en los casos en los que se detectó heterogeneidad estadística, no encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo, lo que sugiere que factores como la estrategia de tratamiento, el tipo de frecuencia de EMTr empleada o el número de número de sesiones de tratamiento aplicadas podrían no modificar el efecto de la EMTr en comparación con la simulación para estos desenlaces. Los análisis de sensibilidad revelaron resultados similares a los del análisis general cuando excluimos aquellos estudios con alto riesgo de sesgo, los que definían la resistencia al tratamiento farmacológico antidepressivo como ≥ 2 fracasos previos y los estudios que utilizaron versiones distintas del cuestionario HDRS-17. En cuanto a los resultados de seguridad, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis acumulado del número de abandonos/pérdidas entre el grupo de participantes tratados con EMTr y el grupo tratado con simulación (certeza de la evidencia alta). Por lo que respecta a los eventos adversos, los datos proporcionados por los estudios incluidos sobre los mismos y las complicaciones de la EMTr fueron escasos, y a menudo los autores no detallaron de forma específica el momento en el que ocurrió el evento y ninguno de ellos informó sobre mortalidad. No obstante, en términos generales, los eventos adversos observados fueron similares entre los grupos de estudio de EMTr y simulación, de forma que por lo general el tratamiento con EMTr fue reportado como bien tolerado y no pareció estar asociado a eventos adversos con repercusión clínica importante hasta un máximo de 6 semanas que duró el seguimiento en los estudios incluidos. Los efectos secundarios observados con más frecuencia fueron la cefalea de intensidad ligera y las molestias en el cuero cabelludo, ambos de carácter autolimitado, siendo el efecto adverso grave descrito con más frecuencia la ideación de suicidio/autolisis.

En relación a los principales resultados de la EMTr en comparación con la TEC, los datos son muy limitados. Tan solo uno de los estudios incluidos analizó los cambios desde el inicio en la intensidad de los síntomas depresivos de pacientes con TDM durante la primera semana de seguimiento, sin proporcionar resultados sobre otros desenlaces como la tasa de respuesta o remisión. Aunque nuestro análisis de los datos proporcionados reveló diferencias a favor del grupo de estudio tratado con

TEC frente al grupo tratado con EMTr, los autores del estudio concluyeron una mejora significativa en la sintomatología depresiva después del tratamiento con ambas intervenciones. En cuanto a la seguridad, los autores notificaron la pérdida de 3 participantes en el grupo de tratamiento con TEC debido a la aparición de eventos adversos, mientras que solo un participante abandonó el grupo sometido a EMTr a causa de la ausencia de mejora de los síntomas. No se notificó la aparición eventos adversos graves en ninguno de los grupos analizados.

En los últimos años se han publicado numerosas revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación sobre la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con depresión, aunque en el ámbito concreto de pacientes con TDM y resistencia al tratamiento farmacológico este tipo de publicaciones es escasa. Además, con frecuencia la evaluación de esta tecnología se realiza en poblaciones de pacientes con “depresión” sin diferenciar el trastorno unipolar del bipolar. En este sentido, son de especial relevancia los resultados obtenidos por el informe de evaluación canadiense publicado en 2021 por la *Ontario Health Technology Assessment Agency*¹⁹⁸ con el objetivo de analizar la seguridad y efectividad de la EMTr frente a la simulación en personas con trastornos depresivos resistentes al tratamiento farmacológico. En línea con nuestros hallazgos, los autores de este estudio analizaron de 28 ensayos con 1363 participantes y encontraron diferencias significativas a favor de la EMTr de alta frecuencia en términos de reducción de las puntuaciones medias al cuestionario HDRS en comparación con el tratamiento simulado (DM: -4,34 puntos, $p < 0,00001$) al final del tratamiento (2-6 semanas), En términos generales, los eventos adversos fueron similares y comparables entre la estimulación real y simulada. También encontraron diferencias significativas entre ambas intervenciones en términos de tasa de respuesta (RR: 2,40, $p < 0,00001$) y remisión (RR: 2,21, $p < 0,006$). Los autores de otra revisión sistemática y metanálisis publicado en el mismo año¹⁹⁹ concluyeron que la EMTr de alta frecuencia resultó más efectiva que la simulación en términos de tasa de respuesta en pacientes con trastornos depresivos resistentes al tratamiento farmacológico (RR: 2,18, IC del 95 %: 1,52 a 3,13). Aunque ambos estudios mostraron valores similares a los obtenidos en nuestro trabajo, los autores estratificaron los resultados por tipo de modalidad EMTr para cada desenlace y estos resultados se centran únicamente en el efecto de la EMTr de alta frecuencia aplicada a la CPFDL izquierda, lo que podría explicar las ligeras diferencias observadas en comparación con nuestros resultados. En esta misma línea de hallazgos, informes previos como el publicado por la *European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)* en 2017²⁰⁰, mostró que los pacientes con TDM resistente al tratamiento

farmacológico tratados con EMTr podían tener el doble de probabilidad de experimentar una remisión (RR: 2,16, 95%IC:1,42 a 3,29, $p=0,0003$) y de alcanzar la respuesta al tratamiento (RR: 1,82; IC del 95 %: 1,18 a 2,82, $p=0,0068$) en comparación con el tratamiento simulado. Sin embargo, y a diferencia de nuestro estudio, para obtener estos resultados los autores incluyeron en los análisis únicamente los estudios que cumplían los estándares de seguridad propuestos para esta tecnología, lo que podría explicar las diferencias observadas con los resultados de nuestro trabajo en relación a las tasas de respuesta.

No obstante, es necesario considerar una serie de aspectos a la hora de interpretar estos resultados y de establecer su aplicabilidad a la hora de trasladarlos al tratamiento de pacientes con TDM en la práctica clínica. En primer lugar, los estudios incluidos utilizaron tamaños muestrales de entre 12 y 212 participantes, por lo que los procesos de aleatorización pudieron no haber tenido la capacidad suficiente para garantizar el equilibrio entre los grupos de estudio en todas las variables analizadas. En segundo lugar, los protocolos y pautas empleadas para la administración de las sesiones con EMTr en los estudios revisados fue heterogénea (por ejemplo, el número de sesiones osciló entre 5 y 30 sesiones en un periodo de tiempo comprendido entre 4 días y 10 semanas) y no disponemos de protocolos estándar que proporcionen directrices claras para el desarrollo del procedimiento de forma específica y detallada en este contexto clínico. En tercer lugar, la duración del seguimiento de los estudios incluidos fue breve (entre 5 días y 6 semanas) y los ensayos incluidos con frecuencia establecían criterios de inclusión basados en puntuaciones medias de corte elevadas al inicio (reflejando una sintomatología depresiva más grave), y no siempre informaban sobre el tratamiento farmacológico que seguían los participantes. Además, la idoneidad de la simulación como grupo control es un tema que genera controversia, ya que investigaciones previas plantean la posibilidad de que los pacientes pudieran distinguir si se encontraban en el grupo de la simulación o de la intervención, lo que, unido a que muchos de los ensayos descubrieron el cegamiento en algún momento durante el período de seguimiento, podría sesgar los resultados a favor de la EMTr. Según esta hipótesis, el empleo de una intervención simulada como comparador por la mayoría de los estudios no puede eliminar por completo el efecto placebo²⁰¹, ya que mientras algunos pacientes sometidos a EMTr pueden percibir la vibración de la bobina electromagnética, los pacientes asignados al grupo simulado no pueden experimentar este efecto. Además, el conocido como “método de los 5 cm” empleado para la localización de la bobina, a menudo utilizado por los estudios incluidos, es criticado por su inexactitud²⁰² y es posible que con frecuencia la ubicación exacta a estimular

quede indeterminada. Todos estos factores limitan nuestras estimaciones sobre una posible respuesta y/o remisión a largo plazo y de forma permanente asociadas a la EMTr. Por otra parte, la reproductibilidad de la intervención también podría verse afectada ya que ninguno de los ensayos hizo referencia a si se hicieron cambios en el protocolo de la intervención después del reclutamiento de pacientes o si los profesionales que participaron en el desarrollo de la intervención recibieron formación específica previa, lo que también limita nuestro conocimiento sobre el impacto de estas medidas en los resultados obtenidos. Asimismo, los estudios incluidos emplearon diferentes diseños de estudio (cruzados *versus* grupos paralelos) y las características basales de los participantes difirieron entre los estudios (por ejemplo, la puntuación basal media al cuestionario HDRS varió entre un mínimo de 13 y un máximo de 41 puntos en los estudios incluidos). En cuarto lugar, los datos para los principales desenlaces no se analizan en todos los estudios incluidos, limitando los resultados y el desarrollo de análisis de subgrupos. Por último, de los 27 ensayos que incluye nuestra revisión, 13 (48,1%) se han publicado en los últimos 5 años. En este contexto, y aunque el que hayamos conseguido identificar un número relativamente grande de estudios podría fortalecer *a priori* nuestra confianza en los resultados obtenidos, la mayoría de ellos se llevaron a cabo en Estados Unidos y Canadá. Sólo 9 de los 27 estudios incluidos se realizaron en países europeos (Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos y España), por lo que desconocemos en qué medida los resultados que hemos obtenido son aplicables a individuos pertenecientes a países de nuestro entorno geográfico.

Otro aspecto importante a considerar a la hora de interpretar nuestros resultados es la relevancia clínica de los resultados obtenidos. En términos de seguridad, si bien es cierto que encontramos un efecto relevante a favor de la EMTr en comparación con la simulación en las puntuaciones de cambio desde el inicio al cuestionario HDRS, desconocemos hasta qué punto los beneficios observados son clínicamente significativos. Además, el uso de estas interpretaciones es controvertido porque la importancia que tiene una determinada puntuación para el paciente depende del contexto y no siempre se ajusta a planteamientos genéricos y teóricos. Por otra parte, se ha discutido la idoneidad del cuestionario HDRS como herramienta de medida en este contexto ya que las preguntas que lo conforman dan más importancia a los síntomas somáticos y conductuales que a las manifestaciones psicológicas de la depresión²⁰³. En términos de seguridad, nuestros resultados demuestran que la EMTr parece ser bien tolerada, con tasas de deserción por lo general bajas e inferiores al promedio de deserción del 25% registrado por los ensayos de medicación antidepressiva²⁰⁴. No

obstante, y aun cuando las tasas de respuesta a la EMTr y otras formas de tratamiento con EMTr pueden ser similares en la población general de pacientes con TDM, aún no está claro si estos tratamientos son equivalentes en el caso de pacientes individuales. Es posible que pueda haber una respuesta diferencial al tratamiento con EMTr dependiendo de factores como el grado de resistencia al tratamiento farmacológico, los síntomas clínicos del paciente u otras fuentes de heterogeneidad en la población con TDM.

Fortalezas y limitaciones de este trabajo

Para llevar a cabo nuestra revisión, realizamos una búsqueda exhaustiva de artículos, sin restringir la inclusión a los estudios publicados en inglés, y realizamos un riguroso procedimiento de selección, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo. Todo ello fue realizado de forma independiente por dos revisores que contaron con el criterio de un tercer revisor para resolver los desacuerdos. Ninguno de los autores de la revisión participó en ninguno de los estudios incluidos y no se identificaron conflictos de interés. Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizaron herramientas recomendadas de forma específica para ensayos clínicos^{125,126}, en su versión más actual y con formularios adaptados. La segunda versión de esta herramienta RoB 2 refleja la comprensión actual de cómo las causas de sesgo pueden influir en los resultados del estudio, así como los métodos más adecuados de evaluar este riesgo. Además, analizamos los resultados de los 27 ensayos incluidos abordando desenlaces clínicamente relevantes y que son los más comúnmente utilizados para evaluar tratamientos antidepresivos.

A pesar de ello, nuestra revisión no está exenta de ciertas limitaciones. En primer lugar, durante el desarrollo de las búsquedas sólo utilizamos un número limitado de bases de datos, lo que podría haber dado lugar a la falta de identificación de evidencia adicional y relevante. Sin embargo, cabe destacar que las bases de datos consultadas constituyen las principales fuentes de datos utilizadas en medicina y psiquiatría, y también incluyen registros de otras fuentes publicadas y no publicadas. Por otra parte, no realizamos una búsqueda única de estudios primarios para responder a la pregunta de investigación, sino que la dividimos en dos fases (identificación de estudios de síntesis de evidencia e identificación de ensayos clínicos posteriores a la fecha de búsqueda de la revisión seleccionada como fuente de evidencia). Sin embargo, una vez analizada la superposición de los estudios primarios en las revisiones sistemáticas localizadas durante la búsqueda, creemos que identificamos la mayoría de los ensayos clínicos existentes que examinan la eficacia y seguridad de la EMTr. Una fortaleza

clave del empleo de este tipo de atajos metodológicos es que permite optimizar recursos a la vez que se produce en un período de tiempo relativamente corto sin sacrificar la calidad del proceso²⁰⁵.

En segundo lugar, en nuestra revisión incluimos estudios con grandes variaciones en las características basales de las poblaciones (como las observadas en la edad, los tratamientos concomitantes o el grado de resistencia) y los parámetros de estimulación empleados (como la posición de la bobina, el aumento frente a la monoterapia, los intervalos de tiempo y la intensidad de la estimulación) entre los distintos ensayos clínicos. Estos factores podrían afectar a la eficacia antidepressiva observada para la EMTr y confundir sus efectos contribuyendo a aumentar la heterogeneidad de nuestro metanálisis. En cuanto al grado de resistencia al tratamiento farmacológico, se han asociado los niveles elevados de resistencia al tratamiento inicial con peores resultados clínicos²⁰⁶. Sin embargo, nuestros análisis por subgrupos, siguiendo la línea a la que apuntan otras investigaciones que no han podido demostrar de manera consistente esta correlación²⁰⁷, no mostraron diferencias significativas que hagan suponer que el grado de resistencia al tratamiento pueda modificar el efecto observado para ninguna de los desenlaces analizados.

En tercer lugar, el tipo de metanálisis utilizado (efectos aleatorios) ha podido no ser el adecuado para algunos desenlaces, teniendo en cuenta los problemas ya comentados sobre la heterogeneidad y las diferencias entre estudios en relación a las poblaciones de pacientes, las técnicas de estimulación, los comparadores, los desenlaces, la duración de la intervención y el seguimiento, así como otros aspectos relacionados con el diseño del estudio.

En cuarto lugar, la mayoría de los estudios incluidos aplicaron la EMTr como terapia de aumento en combinación con medicamentos, pero en nuestra revisión no analizamos los resultados discriminando entre el uso de la EMTr en monoterapia o como estrategia de aumento, lo que limita la interpretación de la eficacia de la EMTr en monoterapia. Sin embargo, los análisis por subgrupos llevados cabo en este sentido no mostraron diferencias significativas que hagan suponer que este tipo de abordajes terapéuticos puedan modificar el efecto observado para ninguna de los desenlaces analizados.

En quinto lugar, las escalas de puntuación utilizadas en los estudios incluidos para medir un mismo desenlace con frecuencia fueron variadas e incluyeron diferentes versiones de un mismo cuestionario. En un escenario ideal todos los estudios incluidos en el metanálisis deberían haber usado una versión del cuestionario HDRS de 17 ítems, pero en nuestros análisis solo 17 de ellos lo hicieron. Sin embargo, los análisis de sensibilidad realizados

para investigar la solidez de los resultados y determinar si el tamaño del efecto general se pudo ver afectado por el empleo de versiones del cuestionario HDRS diferente a la conformada por 17 ítems no cambiaron las estimaciones obtenidas en comparación con los análisis iniciales.

Lagunas de conocimiento detectadas y posibles campos de investigación

Durante el desarrollo del presente trabajo hemos detectado posibles nuevos campos de investigación y lagunas de conocimiento susceptibles de exploración futura.

El desarrollo de mejores diseños de ensayos clínicos con grupos homogéneos ayudaría a aclarar qué parámetros de tratamiento clave pueden ser relevantes a la hora de tratar a pacientes con TDM resistente a la terapia farmacológica. Para ello, sería preciso que futuras investigaciones informen con detalle sobre los métodos de ocultación de la asignación y el cegamiento, mejorando el diseño de la simulación para mitigar aún más el efecto placebo y realizando un seguimiento no intervencionista más prolongado para aclarar la eficacia a largo plazo de la EMTr. Por otra parte, sería necesario promover investigaciones que comparen de forma directa los resultados de la EMTr frente a diferentes tratamientos convencionales (como la TEC, la intensificación del tratamiento farmacológico, la psicoterapia o sus combinaciones) y no solo frente a la estimulación simulada. Estos estudios ayudarían a identificar qué grupos de control son los más adecuados y a aclarar si los efectos identificados son atribuibles de forma específica a la EMTr, o por el contrario solo están relacionados con la atención adicional y complementaria que conlleva esta intervención.

Pero además de las mejoras en el diseño, en investigaciones futuras también será necesario concretar otros detalles para aclarar el uso de EMTr en pacientes con TDM. Entre estos detalles cabe destacar la aplicación de una definición consistente de TDM resistente al tratamiento farmacológico; la delimitación precisa del número de fallos farmacológicos para un episodio depresivo actual o la determinación de la estrategia terapéutica utilizada (de aumento o cambio). Asimismo, estos estudios deberán analizar diferentes combinaciones de los parámetros que conforman el patrón de estimulación de EMTr en el tratamiento de pacientes con TDM, y cómo estas combinaciones podrían ser integradas con las terapias convencionales. Aunque existen muchos parámetros que afectan al tratamiento con EMTr, los valores óptimos para estos parámetros de tratamiento aún no se han determinado en pacientes con TDM. Estos estudios deberían examinar qué modalidad de EMTr y con qué duración, intensidad y frecuencia es más

efectiva la estimulación, así como para qué tipo de resistencia al tratamiento farmacológico y con qué grado de afectación basal, recopilando más datos de seguimiento para conocer los resultados a más a largo plazo y con mayores poblaciones de pacientes. Probar y optimizar la configuración de estos parámetros y explorar el efecto del mantenimiento de la EMTr una vez realizado el tratamiento constituye uno de los retos de los ensayos clínicos aleatorizados que están por venir. Futuros estudios deberán también tener en cuenta qué cuestionarios son los más idóneos para la medida de los desenlaces así como considerar otras variables que puedan afectar la respuesta individual a la EMTr identificando predictores de respuesta/remisión tanto clínicos como biológicos. Por ejemplo, la existencia de polimorfismo del gen BDNF se ha asociado a una respuesta individual reducida a la estimulación cerebral²⁰⁸, aunque la eficacia de la EMTr no se ha probado de forma precisa en estos pacientes.

Por último, sigue siendo un objetivo importante de investigaciones futuras analizar el impacto a medio y largo plazo de la EMTr sobre desenlaces clínicamente relevantes para pacientes con TDM como la calidad de vida, los resultados cognitivos y los eventos adversos, que confirmen y permitan conocer con precisión los efectos observados en este estudio. De esta forma, se podría construir una base de evidencia más sólida que permita a los pacientes, clínicos y gestores la toma de decisiones informada entre las distintas opciones terapéuticas para el abordaje de pacientes con TDM resistente a tratamiento farmacológico.

Conclusiones

Con el objetivo de evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la EMTr en el tratamiento de pacientes diagnosticados de TDM resistente a tratamiento farmacológico, identificamos 27 ensayos clínicos y 21 estudios en marcha que cumplieron nuestros criterios de inclusión.

Veintiséis de los 27 estudios finalizados compararon la EMTr con la EMTr simulada con un seguimiento de hasta 6 semanas posteriores al tratamiento. En relación a la eficacia, evidencia de certeza baja, muestra que la EMTr puede reducir la gravedad de la sintomatología depresiva con un descenso de más de 4 puntos en las puntuaciones medias al cuestionario HDRS en comparación con la estimulación simulada. En términos de tasa de respuesta al tratamiento (entendida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto a las puntuaciones basales al cuestionario HDRS), evidencia de certeza moderada, indica que la EMTr probablemente resulta en mayores tasas de respuesta al tratamiento en comparación con la simulación, aumentando en más de tres veces la posibilidad de respuesta al tratamiento. En cuanto a la tasa de remisión de los síntomas (entendida como la consecución de una puntuación ≤ 7 puntos en la escala HDRS), evidencia de certeza moderada demuestra que la EMTr aumenta probablemente la tasa de remisión, con incrementos en más del doble en dicha tasa en comparación con la simulación. En los análisis de subgrupos realizados para explorar posibles modificadores del efecto, no identificamos ningún impacto consistente y significativo para factores como el tipo de estrategia de tratamiento, frecuencia de EMTr empleada o el número de sesiones de tratamiento aplicadas. Los análisis de sensibilidad excluyendo aquellos estudios con alto riesgo de sesgo, los que definían la resistencia al tratamiento farmacológico antidepresivo como ≥ 2 fracasos previos y los estudios que utilizaron versiones distintas del cuestionario HDRS-17, revelan resultados similares a los del análisis general. En términos de seguridad, no encontramos evidencia de un efecto significativo de la EMTr frente a la estimulación simulada sobre el número de abandonos/pérdidas entre la EMTr y la simulación (evidencia de certeza alta). Por lo general, la EMTr se describe como un procedimiento bien tolerado y no asociado a eventos adversos con repercusión clínica importante durante un máximo de 6 semanas que perduró el seguimiento. Los efectos secundarios descritos con más frecuencia son la cefalea de intensidad ligera y las molestias en el cuero cabelludo. La ideación de suicidio/autolisis fue el efecto adverso grave

observado con más frecuencia, si bien su aparición fue esporádica (frecuencia $\leq 5\%$ del total de eventos adversos).

Solo identificamos un ensayo clínico que comparara los resultados de la EMTr frente a la TEC, por lo que la evidencia es muy limitada y no permite establecer conclusiones sólidas para esta comparación.

En resumen, y aunque con algunas limitaciones de la calidad de la evidencia derivadas de la heterogeneidad metodológica sustancial entre los estudios, la EMTr demuestra ser una intervención eficaz y segura a corto plazo en comparación con la simulación, aunque desconocemos si este efecto se mantiene a largo plazo. La evidencia actual no es suficiente para probar si la EMTr es tan efectiva y segura como la TEC y se necesita investigación adicional para respaldar estos resultados con evidencia de alta calidad.

Referencias

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];2:16065. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. Washington D.C: APA; 2013 [citado oct 2022]. URL: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al. A. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];148(2-3):161-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
4. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];81(3):484-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>. Erratum in: *Neuron*. 2014;81(5):1214
5. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];46(4):717-30. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>
6. Etkin A, Büchel C, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];16(11):693-700. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn4044>
7. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];72(6):603-11. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>
8. World Health Organization. *Depression* [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado oct 2022]. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>
9. Jabben N, Penninx BW, Beekman AT, Smit JH, Nolen WA. Co-occurring manic symptomatology as a dimension which may help explaining heterogeneity of depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];131(1-3):224-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.12.012>

10. Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2007 [citado oct 2022];61(7):631-7. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.2006.050385>
11. 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* [Internet]. 2003 [citado oct 2022];289(23):3095-105. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
12. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 [citado oct 2022];65(5):513-20. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.513>. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Jul;65(7):838.
13. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1998 [citado oct 2022];55(8):694-700. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.8.694>
14. Penninx BW, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, Cuijpers P, de Jong PJ, van Marwijk HW, van der Meer K, Verhaak P, Laurant MG, de Graaf R, Hoogendijk WJ, van der Wee N, Ormel J, van Dyck R, Beekman AT. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];133(1-2):76-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.027>
15. Hovens JG, Giltay EJ, Wiersma JE, Spinhoven P, Penninx BW, Zitman FG. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];126(3):198-207. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01828.x>
16. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 [citado oct 2022];157(2):229-33. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229>
17. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];8(1):2861. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>. Erratum in: *Sci Rep*. 2022 Sep 1;12(1):14856

18. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2007 [citado oct 2022];68 Suppl 8:17-25. URL: <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/15435/>
19. Wiles N, Thomas L, Abel A, Barnes M, Carroll F, Ridgway N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBalT randomised controlled trial. *Health Technol Assess* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];18(31):1-167, vii-viii. doi: <https://doi.org/10.3310/hta18310>
20. Bromet EJ, Andrade LH, Bruffaerts R, Williams DR. Major depressive disorder. In: Scott KM, de Jonge P, DJ Stein, RC Kessler (editors). *Mental Disorders Around the World: Facts and Figures from the WHO World Mental Health Surveys* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2018 [citado oct 2022]. p. 41–56. doi: <https://doi.org/10.1017/9781316336168.004>
21. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];380(9859):2197-223. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4). Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]
22. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange. GBD Results Tool [Internet]. Seattle: IHME; 2019 [citado oct 2022]. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
23. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange [Internet]. Global Health Data Exchange. Seattle: IHME; 2018 [citado oct 2022]. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
24. Vieta E, Alonso J, Pérez-Sola V, Roca M, Hernando T, Sicras-Mainar A, et al. Epidemiology and costs of depressive disorder in Spain: the EPICO study. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];50:93-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.022>
25. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 [citado oct 2022];120(1-3):76-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.016>

26. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 [citado oct 2022];392(10159):1789-1858. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
27. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];382(9904):1575-86. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)
28. Ahern E, Semkowska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];31(1):52-72. doi: <https://doi.org/10.1037/neu0000319>
29. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];11:129. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>
30. Wardenaar KJ, Huang Y, Wojtyniak B, de Jonge P. Comorbidity: The cross-national structure of mental disorders. In: Scott KM, de Jonge P, DJ Stein, RC Kessler (editors). *Mental Disorders Around the World: Facts and Figures from the WHO World Mental Health Surveys* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2018 [citado oct 2022]. p. 297-313. doi: <https://doi.org/10.1017/9781316336168.020>
31. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];72(4):334-41. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2015 Jul;72(7):736. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1259
32. Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; Wfsbp Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry* [Internet].

- 2015 [citado oct 2022];16(2):76-95. doi: <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.1001786>
33. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];68(10):1058-64. doi: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.113>
 34. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];387(10024):1227-39. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
 35. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 1. Disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];61(9):510–23. doi: <https://doi.org/10.1177/0706743716659416>
 36. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management [Internet]. London: NICE; 2018 [citado oct 2022]. URL:<https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909>
 37. Samochowiec J, Dudek D, Kucharska-Mazur J, Murawiec S, Rymaszewska J, Cubała WJ, et al. Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder – guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];55(2):235–59. doi: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/132496>
 38. American Psychiatric Association. Practice guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder [Internet]. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2013 [citado oct 2022]. URL: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
 39. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2010 [citado oct 2022];303(1):47-53. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1943>
 40. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic

- review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];17(1):58. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1173-2>. Erratum in: *BMC Psychiatry*. 2017 May 3;17 (1):162.
41. Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Bipolar Disord* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];22(8):788-804. doi: <https://doi.org/10.1111/bdi.13035>
 42. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];37(2):134-45. doi: <https://doi.org/10.1002/da.22968>
 43. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];20(6):427-448. doi: <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>
 44. Ng CH, Kato T, Han C, Wang G, Trivedi M, Ramesh V, et al. Definition of treatment-resistant depression - Asia Pacific perspectives. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];245:626-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.038>
 45. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 1996 [citado oct 2022];19(2):179-200. doi: [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70283-5](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70283-5)
 46. McLachlan G. Treatment resistant depression: what are the options? *BMJ* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];363:k5354. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5354>
 47. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];10(11):e1001547. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
 48. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 [citado oct 2022];163(11):1905-17. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
 49. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush

- AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2009 [citado oct 2022];60(11):1439-45. doi: <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439>
50. De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];240:421-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.034>
 51. Perugi G, Pacchiarotti I, Mainardi C, et al. Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];29(7):825-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.001>
 52. alloum NC, Papakostas GI. Staging Treatment Intensity and Defining Resistant Depression: Historical Overview and Future Directions. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];80(4):18r12250. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.18r12250>
 53. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];61(9):561-75. doi: <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
 54. Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];16(5):1-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808719/pdf/ohtas-16-1.pdf>
 55. Allan C, Kalu UG, Sexton CE, Ebmeier KP. Transcranial stimulation in depression. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];200(1):10-1. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.101188>
 56. Devanand DP, Fitzsimons L, Prudic J, Sackeim HA. Subjective side effects during electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* [Internet]. 1995 [citado oct 2022];11(4):232-40
 57. Datto, C.J. Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* [Internet]. 2000 [citado oct 2022];12:130-134. doi: [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:3<130::AID-](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:3<130::AID-)

[DA4>3.0.CO:2-C](#)

58. Chail A, Saini RK, Bhat PS, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];27(2):172-80. doi: https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18
59. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];58(4):208-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
60. Fitzgerald PB, Chen L, Richardson K, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. *Brain Stimul* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];13(1):137-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.013>
61. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, et al. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];8(2):208-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.002>
62. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AV, Segrave RA, Maller J, Hall P, Daskalakis ZJ. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];139(2):193-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.017>
63. Paulus W, Peterchev AV, Ridding M. Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:329-42. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00027-9>
64. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* [Internet]. 1997 [citado oct 2022];8(12):2787-91. doi: <https://doi.org/10.1097/00001756-199708180-00027>
65. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas [Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks]. *Rev Neurol* [Internet]. 2008 [citado oct 2022];46 Suppl 1:S3-10. URL: <https://neurologia.com/articulo/2008081/esp>

66. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2009 [citado oct 2022];120(12):2008-2039. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
67. Medina FJ, Pascual Á, Túnez I. Mecanismos de acción en la estimulación magnética transcraneal. 2014. En: Túnez I, Pascual A (editors). *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación* [Internet]. Madrid: Elsevier; 2014 [citado oct 2022].doi: <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-497-7.00002-4>
68. Epstein CM, Davey KR. Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2002 [citado oct 2022];19(4):376-81. doi: <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00010>
69. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2002 [citado oct 2022];19(4):361-70. doi: <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00008>
70. Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];11(2):337-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.004>
71. Jung NH, Gleich B, Gattinger N, Hoess C, Haug C, Siebner HR, et al. Quadri-Pulse Theta Burst Stimulation using Ultra-High Frequency Bursts - A New Protocol to Induce Changes in Cortico-Spinal Excitability in Human Motor Cortex. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];11(12):e0168410. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168410>
72. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];79(1):16cs10905. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
73. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 [citado oct 2022];62(11):1208-16. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>

74. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];14(1):64-73. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20199>
75. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* [Internet]. 1987 [citado oct 2022];20(1):100-9. doi: <https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00024>
76. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* [Internet]. 1985 [citado oct 2022];1(8437):1106-7. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
77. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;51:3-21.
78. Demitrack MA, Thase ME. Clinical significance of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant depression: synthesis of recent data. *Psychopharmacol Bull* [Internet]. 2009 [citado oct 2022];42(2):5-38. URL: <https://medworksmia.com/wp-content/uploads/2017/10/PB-42-2-2009-Demitrack-1.pdf>
79. Conelea CA, Philip NS, Yip AG, Barnes JL, Niedzwiecki MJ, Greenberg BD, et al. Transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: Naturalistic treatment outcomes for younger versus older patients. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];217:42-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.063>
80. Li CT, Wang SJ, Hirvonen J, Hsieh JC, Bai YM, Hong CJ, et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 [citado oct 2022];127(1-3):219-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.028>
81. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 [citado oct 2022];67(5):507-16. doi:

<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>

82. 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* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];44(2):225-39. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>
83. Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, Kito S. Transcranial magnetic stimulation modalities for psychiatric disorders: Publication trends from 1985 to 2019. *Neuropsychopharmacol Rep* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];41(4):538-543. doi: <https://doi.org/10.1002/npr2.12212>
84. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* [Internet]. 2005 [citado oct 2022];45(2):201-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
85. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];391(10131):1683-92. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2). Epub 2018 Apr 26. Erratum in: *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):e24.
86. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];90:102-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
87. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* [Internet]. 2005 [citado oct 2022];45(2):201-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
88. Chen L, Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Is theta burst stimulation ready as a clinical treatment for depression? *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];19(11):1089-1102. doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1641084>
89. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];273:770-781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.041>

90. Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS, Pannu J, Stimpson KH, Duvio D, Cherian K, Hawkins J, Scherrer KH, Vyssoki B, DeSouza D, Raj KS, Keller J, Schatzberg AF. High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];141(3):e18. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awx379>
91. Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, et al. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* [Internet]. 2008 [citado oct 2022];586(16):3927-47. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152793>
92. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];125(11):2150-2206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
93. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* [Internet]. 2003 [citado oct 2022];23(34):10867-72. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-34-10867.2003>
94. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2005 [citado oct 2022];116(4):775-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008>
95. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* [Internet]. 2003 [citado oct 2022];126(Pt 12):2609-15. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awg268>
96. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];9:303. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303>
97. Baeken C, De Raedt R. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];13(1):139-45. doi: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/cbaeken>
98. Michael N, Gösling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic

- stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2003 [citado oct 2022];17(11):2462-8. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02683.x>
99. Hoepfner J, Padberg F, Domes G, Zinke A, Herpertz SC, Grossheinrich N, et al. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on psychomotor symptoms in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2010 [citado oct 2022];260(3):197-202. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0039-8>
 100. Simpson M, Macdonell R. The use of transcranial magnetic stimulation in diagnosis, prognostication and treatment evaluation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];4(5):430-436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.06.014>
 101. U.S. Food & Drug Administration. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Staff [Internet]. Silver Spring: FDA; 2011 [citado oct 2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/81495/download>
 102. Hsieh TH, Dhamne SC, Chen JJ, Carpenter LL, Anastasio EM, Pascual-Leone A, et al. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];123(7):1471-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.048>
 103. León Ruiz M, Sospedra M, Arce Arce S, Tejeiro-Martínez J, Benito-León J. Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Neurologia (Engl Ed)* [Internet]. 2022 [citado oct 2022];37(3):199-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.05.004>
 104. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];9(3):336-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>
 105. 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* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];7(1):7-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.09.012>
 106. Kim DR, Epperson N, Paré E, Gonzalez JM, Parry S, Thase ME, et

- al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];20(2):255-61. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2353>
107. Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];12(2):119-26. doi: <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.510893>
 108. Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];144(1-2):153-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.038>
 109. Mantovani A, Simeon D, Urban N, Bulow P, Allart A, Lisanby S. Temporo-parietal junction stimulation in the treatment of depersonalization disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];186(1):138-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.022>
 110. Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE. Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Brain Stimul* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];7(2):151-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.006>
 111. Barr MS, Farzan F, Tran LC, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];5(3):337-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.003>
 112. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];131(2):474-528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Clin Neurophysiol*. 2020 May;131(5):1168-1169.
 113. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 1* [Internet]. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2022 [citado oct 2022]. URL:

<https://www.training.cochrane.org/handbook>

114. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];372:n71. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
115. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook* [Internet]. [s.d.]:The GRADE Working Group; 2013. URL:<https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>
116. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
117. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, Jonas DE, Swinson Evans T, Viswanathan M, Lohr KN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];75(5):477-89; quiz 489. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08815>
118. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1960 [citado oct 2022];23(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
119. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1979 [citado oct 2022];134:382-9. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
120. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1961 [citado oct 2022];4:561-71. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
121. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 [citado oct 2022];54(5):573-83. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01866-8). Erratum in: *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):585.
122. Kadouri A, Corruble E, Falissard B. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2007 [citado oct 2022];7:7. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-7-7>

123. U.S. Food & Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? [Internet]. Silver Spring: FDA; 2016 [citado oct 2022]. URL: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>
124. Hengartner MP, Plöderl M. Estimates of the minimal important difference to evaluate the clinical significance of antidepressants in the acute treatment of moderate-to-severe depression. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2022 [citado oct 2022];27(2):69-73. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111600>
125. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, JAC Sterne. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* [Internet]. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019 [citado oct 2022]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
126. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];366:l4898. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
127. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];12(1):55-61. doi: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
128. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];14:135. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
129. Higgins JPT, Li T, Deeks JJ. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. En: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1* [Internet]. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.1/chapter-06#section-6-5-2-10>
130. MedCalc Software Ltd. Relative risk calculator [Internet]. Ostend: MedCalc Software Ltd; 2022 [citado oct 2022]. URL: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php
131. Citrome L. Number needed to treat: what it is and what it isn't, and why every clinician should know how to calculate it. *J Clin Psychiatry*

- [Internet]. 2011 [citado oct 2022];72(3):412-3. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.11ac06874>
132. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A E. GRADE handbook [Internet]. [s.d.]: The GRADE Working Group; 2013 [citado oct 2022]. URL: <https://www.guidelinedevelopment.org/handbook>
 133. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. [s.d.]: McMaster University and Evidence Prime; 2022 [citado oct 2022]. URL: <https://www.gradepr.org>
 134. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, Fleischmann RM, Genovese MC, Matteson EL, et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor- α human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];73(1):161-9. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202089>
 135. Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2006 [citado oct 2022];59(2):187-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.003>
 136. Wajdik C, Claypoole KH, Fawaz W, Holtzheimer PE 3rd, Neumaier J, Dunner DL, et al. No change in neuropsychological functioning after receiving repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depression. *J ECT* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];30(4):320-4. doi: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000096>
 137. Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J, Herremans S, Vanderbruggen N, Zeeuws D, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];151(2):625-631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.008>
 138. Baeken C, Marinazzo D, Wu GR, Van Schuerbeek P, De Mey J, Marchetti I, et al. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];15(4):286-97. doi: <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.872295>
 139. Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];137(Pt 7):2088-98. doi:

<https://doi.org/10.1093/brain/awu109>

140. Cheng CM, Juan CH, Chen MH, Chang CF, Lu HJ, Su TP, et al. Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: Evidence from a randomized sham-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];66:35-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.009>
141. Li CT, Chen MH, Juan CH, Liu RS, Lin WC, Bai YM, et al. Effects of prefrontal theta-burst stimulation on brain function in treatment-resistant depression: A randomized sham-controlled neuroimaging study. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];11(5):1054-1062. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.014>
142. Taylor SF, Ho SS, Abagis T, Angstadt M, Maixner DF, Welsh RC, et al. Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];232:143-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.019>
143. Light SN, Bieliauskas LA, Taylor SF. Measuring change in anhedonia using the "Happy Faces" task pre- to post-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment to left dorsolateral prefrontal cortex in Major Depressive Disorder (MDD): relation to empathic happiness. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];9(1):217. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0549-8>
144. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* [Internet]. 1996 [citado oct 2022];348(9022):233-7. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)01219-6)
145. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* [Internet]. 1999 [citado oct 2022];88(3):163-71. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(99\)00092-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(99)00092-x)
146. Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespí M, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2001 [citado oct 2022];64(2-3):271-5. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00223-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00223-8)
147. Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A,

- Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* [Internet]. 2002 [citado oct 2022];113(3):245-54. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00267-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00267-6)
148. Holtzheimer PE 3rd, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* [Internet]. 2004 [citado oct 2022];19(1):24-30. doi: <https://doi.org/10.1002/da.10147>
 149. 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* [Internet]. 2004 [citado oct 2022];19(1):59-62. doi: <https://doi.org/10.1002/da.10144>
 150. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, Andres J, Romera M, Lafau O, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res* [Internet]. 2006 [citado oct 2022];146(1):53-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.08.005>
 151. 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* [Internet]. 2010 [citado oct 2022];167(2):323-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.063>
 152. Zheng H, Zhang L, Li L, Liu P, Gao J, Liu X, et al. High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myo-inositol in young patients with treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 [citado oct 2022];34(7):1189-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.009>
 153. Bahadir Bakim, Ugras Erman Uzun, Oguz Karamustafalioglu, Basak Ozelik, Gokay Alpak, Onur Tankaya, et al. The Combination of Antidepressant Drug Therapy and High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Depression. *Klin Psikofarmakol Bul* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];22(3):244-53. doi: <https://doi.org/10.5455/bcp.20120807092434>
 154. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran AV, Young LT, et al. A randomized double-blind sham-controlled

- comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];13(6):423-35. doi: <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.579163>
155. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AV, Segrave RA, et al. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 [citado oct 2022];139(2):193-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.017>
 156. Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, et al. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];41(4):E58-66. doi: <https://doi.org/10.1503/jpn.150265>
 157. Duprat R, Desmyter S, Rudi de R, van Heeringen K, Van den Abbeele D, Tandt H, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];200:6-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.015>
 158. Kang JI, Lee H, Jung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, et al. Frontostriatal Connectivity Changes in Major Depressive Disorder After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Randomized Sham-Controlled Study. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];77(9):e1137-43. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10110>
 159. Theleritis C, Sakkas P, Paparrigopoulos T, Vitoratou S, Tzavara C, Bonaccorso S, et al. Two Versus One High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Session per Day for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Sham-Controlled Trial. *J ECT* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];33(3):190-97. doi: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000387>
 160. Caeyenberghs K, Duprat R, Leemans A, Hosseini H, Wilson PH, Klooster D, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation in major depression induces decreases in modularity: A connectome analysis. *Netw Neurosci* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];3(1):157-172. doi: https://doi.org/10.1162/netn_a_00060
 161. Duprat R, Wu GR, De Raedt R, Baeken C. Accelerated iTBS treatment in depressed patients differentially modulates reward system activity based on anhedonia. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];19(7):497-508. doi:

<https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1355472>

162. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, Knyahnytska Y, Downar J, Rajji TK, et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];43(11):2231-2238. doi: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0121-x>
163. Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs CS, et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treatment-Resistant Major Depression in US Veterans: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];75(9):884-893. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1483>
164. Baeken C, Wu GR, van Heeringen K. Placebo aiTBS attenuates suicidal ideation and frontopolar cortical perfusion in major depression. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];9(1):38. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0377-x>
165. Abdel Latif A, Nasreldin M, Abdel Kader A, Fathy H, Moussa S, Basheer M, Elsheikh A, Madbouly N. A Randomized Study Comparing the Short-Term Neurocognitive Outcome of Electroconvulsive Therapy Versus Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Patients With Depression. *J Psychiatr Pract* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];26(1):23-36. doi: <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000436>
166. Chou PH, Lu MK, Tsai CH, Hsieh WT, Lai HC, Shityakov S, et al. Antidepressant efficacy and immune effects of bilateral theta burst stimulation monotherapy in major depression: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];88:144-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.024>
167. Li CT, Cheng CM, Chen MH, Juan CH, Tu PC, Bai YM, et al. Antidepressant Efficacy of Prolonged Intermittent Theta Burst Stimulation Monotherapy for Recurrent Depression and Comparison of Methods for Coil Positioning: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];87(5):443-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.031>
168. van Eijndhoven PFP, Bartholomeus J, Möbius M, de Bruijn A, Ferrari GRA, Mulders P, et al. A randomized controlled trial of a standard 4-week protocol of repetitive transcranial magnetic

- stimulation in severe treatment resistant depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];274:444-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.055>
169. Usona Institute. A Study of Psilocybin for Major Depressive Disorder (MDD) [Internet]. Bethesda: NLM; 2022 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03866174>
 170. University of California, Los Angeles. Psychostimulant Augmentation of Repetitive TMS for the Treatment of Major Depressive Disorder (Stimulant-rTMS) [Internet]. Bethesda: NLM; 2022 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509102>
 171. University of Iowa. Accelerated iTBS for Depression and Suicidality (RAPID) [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04441008>
 172. University Health Network, Toronto. Examining the Efficacy of Orbitofrontal Cortex rTMS for Depression (OFC-rTMS) [Internet]. Bethesda: NLM; 2016 [citado oct 2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02797210?view=results>
 173. University of Alberta. rTMS With and Without iCBT For the Treatment of Resistant Depression (TRD) [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04239651>
 174. Centre for Addiction and Mental Health. High Dose Accelerated iTBS for Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255784>
 175. Neurological Associates of West Los Angeles. Transcranial Magnetic Stimulation vs Theta Burst Stimulation in Major Depressive Disorder [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04497350>
 176. University of Ottawa. NeuroQore rTMS (Monophasic vs. Biphasic) for Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Pilot Trial [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02667041>
 177. Cervel Neurotech, Inc. A Clinical Trial for the Treatment of Depression With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01909232>
 178. Shalvata Mental Health Center. A Randomized Sham-Controlled Study of H-Coil Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Late-Life Depression [Internet]. Bethesda:

- NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760681>
179. University Health Network, Toronto. High-frequency vs. Low-frequency vs. Sham DMPFC-rTMS for Major Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702154>
180. University Hospital Tuebingen. Treatment of Major Depressive Disorder With Bilateral Theta Burst Stimulation [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392947>
181. Centre Hospitalier Universitaire de Besancon. Treatment of Major Depression by rTMS on Dorsolateral Prefrontal Cortex: Study of Underlying Mechanisms [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05121129>
182. University of California, Los Angeles. Intermittent Theta Burst Stimulation for MDD [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506127>
183. Centre for Addiction and Mental Health. Accelerated TBS in Late Life Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05119699>
184. Centre for Addiction and Mental Health. Randomized Controlled Trial of Conventional vs Theta Burst rTMS [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887782>
185. Centre Hospitalier du Rouvray. Clinical Trial on Efficacy of rTMS to Improve ECT in Treatment-Resistant Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830399>
186. University Hospital, Bonn. Resting-state Functional Connectivity Throughout a Course of iTBS in Major Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944213>
187. Fitzgerald P. Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment Of Depression [Internet]. Camperdown : NHMRC; 2013 [citado oct 2022]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12613000044729.aspx>
188. Fitzgerald P. Accelerated Theta Burst Stimulation (TBS) in the Treatment of Depression [Internet]. Camperdown : NHMRC; 2016 [citado oct 2022]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12616000443493.aspx>

189. Wave Neuroscience. Adaptive Design Study of NEST sTMS in Subjects With Major Depressive Disorder [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03288714>
190. Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe. Efficacy of TBS in Treatment Resistant Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04998773>
191. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Brandt AU, Pfueller C, Dörr J, et al. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];5(1):e423. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000423>
192. Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2007 [citado oct 2022];68(13):1045-50. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62>
193. Elzamarany E, Afifi L, El-Fayoumy NM, Salah H, Nada M. Motor cortex rTMS improves dexterity in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];116(2):145-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0540-y>
194. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, de Wit SJ, van den Heuvel OA, Barkhof F, et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];88(5):386-394. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314224>
195. Darwish MH, El-Tamawy MS, Basheer MA, Khalifa H, Elsharif AA. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in multiple sclerosis patients: A randomized controlled trial. *Indian J Public Health Res Dev* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];10(11):3368-73. doi: <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.04102.0>
196. Şan AU, Yılmaz B, Kesikburun S. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];15(4):461-467. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.4.461>
197. Koch G, Rossi S, Prosperetti C, Codecà C, Monteleone F, Petrosini L, et al. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. *Mult Scler* [Internet]. 2008 [citado oct 2022];14(7):995-8. doi:

<https://doi.org/10.1177/1352458508088710>

198. Ontario Health (Quality). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for People With Treatment-Resistant Depression: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];21(4):1-232
199. Li H, Cui L, Li J, Liu Y, Chen Y. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];287:115-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.019>
200. EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression [Internet]. EUnetHTA; 2017 [citado oct 2022]. URL: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/OTCA05_Repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-for-TRD.pdf
201. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2009 [citado oct 2022];120(12):2008-2039. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
202. Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, et al. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009 [citado oct 2022];66(5):509-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.034>
203. 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* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];14:342. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0342-4>
204. Licht RW, Gijssman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2008 [citado oct 2022];118(5):337-46. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01237.x>
205. Haby MM, Chapman E, Clark R, Barreto J, Reveiz L, Lavis JN. What are the best methodologies for rapid reviews of the research evidence for evidence-informed decision making in health policy and

- practice: a rapid review. *Health Res Policy Syst* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];14(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12961-016-0155-7>
206. Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];137(Pt 7):2088-98. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awu109>
 207. Li CT, Cheng CM, Chen MH, Juan CH, Tu PC, Bai YM, et al. Antidepressant Efficacy of Prolonged Intermittent Theta Burst Stimulation Monotherapy for Recurrent Depression and Comparison of Methods for Coil Positioning: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];87(5):443-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.031>
 208. Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW, McIntosh AM, Johnstone EC, Lawrie SM, et al. Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to facial emotion. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 [citado oct 2022];191(3):182-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.10.001>
 209. Fitzgerald P. Accelerated Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation (TBS) for Depression [Internet]. Camperdown : NHMRC; 2017 [citado oct 2022]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12617001443381.aspx>
 210. Fitzgerald P. Individualised Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation (TBS) for Depression [Internet]. Camperdown : NHMRC; 2020 [citado oct 2022]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12620000591954.aspx>
 211. Armas-Castañeda G, Ricardo-Garcell J, Reyes JV, Heinze G, Salín RJ, González JJ. Two rTMS sessions per week: a practical approach for treating major depressive disorder. *Neuroreport*[Internet]. 2021 [citado oct 2022];32(17):1364-1369. doi: <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001737>
 212. Baeken C, Duprat R, Wu GR, De Raedt R, van Heeringen K. Subgenual Anterior Cingulate-Medial Orbitofrontal Functional Connectivity in Medication-Resistant Major Depression: A Neurobiological Marker for Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation Treatment? *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];2(7):556-565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.01.001>
 213. Benadhira R, Thomas F, Bouaziz N, Braha S, Andrianisaina PS,

- Isaac C, et al. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Res* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];258:226-233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.029>
214. Berlim MT, Broadbent HJ, Van den Eynde F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];16(5):1173-81. doi: <https://doi.org/10.1017/S1461145712001691>
215. Berlim MT, McGirr A, Beaulieu MM, Van den Eynde F, Turecki G. Are neuroticism and extraversion associated with the antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? An exploratory 4-week trial. *Neurosci Lett* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];534:306-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.12.029>
216. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013 [citado oct 2022];38(4):543-51. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.237>
217. 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* [Internet]. 2014 [citado oct 2022];7(6):855-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.040>
218. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];74(2):143-52. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1;74(4):424.
219. Cao X, Deng C, Su X, Guo Y. Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];9:413. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00413>
220. Carpenter LL, Aaronson ST, Clarke GN, Holtzheimer PE, Johnson

- CW, McDonald WM, et al. rTMS with a two-coil array: Safety and efficacy for treatment resistant major depressive disorder. *Brain Stimul* [Internet]. 2017 [citado oct 2022];10(5):926-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.003>
221. Chen L, Thomas EHX, Kaewpijit P, Miljevic A, Hughes R, Hahn L, et al. Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: A randomised controlled trial. *Brain Stimul* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];14(5):1095-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.07.018>. Erratum in: *Brain Stimul*. 2021 Aug 16;14(5):1218.
 222. Pan F, Shen Z, Jiao J, Chen J, Li S, Lu J, et al. Neuronavigation-Guided rTMS for the Treatment of Depressive Patients With Suicidal Ideation: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];108(4):826-832. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1858>
 223. Zhongshan Hospital, Fudan University. Neural mechanisms of a new transcranial magnetic stimulation treatment protocol on major depression patients [Internet]. Hong Kong: ChiCTR; 2021 [citado oct 2022]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=125615>
 224. Chistyakov AV, Kreinin B, Marmor S, Kaplan B, Khatib A, Darawsheh N, et al. Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: a double-blind sham-controlled study. *J Affect Disord* [Internet]. 2015 [citado oct 2022];170:225-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.035>
 225. Cook IA, Wilson AC, Corlier J, Leuchter AF. Brain Activity and Clinical Outcomes in Adults With Depression Treated With Synchronized Transcranial Magnetic Stimulation: An Exploratory Study. *Neuromodulation* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];22(8):894-897. doi: <https://doi.org/10.1111/ner.12914>
 226. Dai L, Wang P, Zhang P, Guo Q, Du H, Li F, et al. The therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in elderly depression patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];99(32):e21493. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021493>
 227. Dhami P, Knyahnytska Y, Atluri S, Lee J, Courtney DB, Croarkin PE, et al. Feasibility and clinical effects of theta burst stimulation in youth with major depressive disorders: An open-label trial. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];258:66-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.084>

228. Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 [citado oct 2022];11(2):337-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.004>
229. Dubin MJ, Ilieva IP, Deng ZD, Thomas J, Cochran A, Kravets K, et al. A double-blind pilot dosing study of low field magnetic stimulation (LFMS) for treatment-resistant depression (TRD). *J Affect Disord* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];249:286-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.039>
230. Dunlop K, Sheen J, Schulze L, Fettes P, Mansouri F, Feffer K, et al. Dorsomedial prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-refractory major depressive disorder: A three-arm, blinded, randomized controlled trial. *Brain Stimul* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];13(2):337-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.020>
231. Eshel N, Keller CJ, Wu W, Jiang J, Mills-Finnerty C, Huemer J, et al. Global connectivity and local excitability changes underlie antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 [citado oct 2022];45(6):1018-025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0633-z>
232. Feifel D, Pappas K. Treating Clinical Depression with Repetitive Deep Transcranial Magnetic Stimulation Using the Brainsway H1-coil. *J Vis Exp* [Internet]. 2016 [citado oct 2022];(116):53858. doi: <https://doi.org/10.3791/53858>
233. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Sučić S, Milovac Ž, Gereš N, Matić K, et al. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2021 [citado oct 2022];271(1):49-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01141-y>
234. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, Sučić S, Gajšak T, Ivezić E, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder; A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2019 [citado oct 2022];114:113-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychiere.2019.04.020>
235. Fitzgerald PB, Hoy KE, Singh A, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, et al. Equivalent beneficial effects of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in a large randomized trial in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 [citado oct

- 2022];16(9):1975-84. doi: <https://doi.org/10.1017/S1461145713000369>
236. Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, Susan McQueen RN, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2018 [citado nov 2022];43(7):1565-1572. doi: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0009-9>
237. Fitzgerald PB, Hoy KE, Reynolds J, Singh A, Gunewardene R, Slack C, et al. A pragmatic randomized controlled trial exploring the relationship between pulse number and response to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in depression. *Brain Stimul* [Internet]. 2020 [citado nov 2022];13(1):145-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.001>
238. Fitzgerald PB, Chen L, Richardson K, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. *Brain Stimul* [Internet]. 2020 [citado nov 2022];13(1):137-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.013>
239. Hadas I, Sun Y, Lioumis P, Zomorodi R, Jones B, Voineskos D, Det al. Association of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment With Subgenual Cingulate Hyperactivity in Patients With Major Depressive Disorder: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 [citado nov 2022];2(6):e195578. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.5578>
240. Hsu JH, Downar J, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Impact of prior treatment on remission with intermittent theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment resistant depression. *Brain Stimul* [Internet]. 2019 [citado nov 2022];12(6):1553-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.011>
241. Atieh Neuroscience Center. The study of effectiveness repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on anhedonia and rumination in patients with major depression [Internet]. Tehran: IUMS; 2018 [citado nov 2022]. URL: <http://en.irct.ir/trial/29173>
242. Vice-chancellor for Research the Technology HU of MSY. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation approved by FDA (rTMS-FDA) versus Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with concentration on Mirror Neuron System (rTMS-MNS) on emotion and mood regulation in patients with major depressive di [Internet]. Tehran: IUMS; 2016 [citado nov 2022]. URL:

<http://en.irct.ir/trial/9561>

243. Iran University of Medical Sciences. Evaluation of the effect of repeated transcranial magnetic stimulation (RTMS) in reducing the percentage of suicidal ideation in depressed patients compared with the control group. [Internet]. Tehran: IUMS; 2021 [citado nov 2022]. URL:<http://en.irct.ir/trial/55397>
244. St. Lucas Andreas Hospital (Netherlands). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression [Internet]. London: BMC; 2021 [citado nov 2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN13548185>
245. Radboud University Nijmegen Medical Centre. rTMS in chronic depression [Internet]. London: BMC; 2017 [citado nov 2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN15535800>
246. Department of Health (UK). Clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multi-centre randomised controlled trial and economic analysis [Internet]. London: BMC; 2003 [citado nov 2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN67096930>
247. King's College London. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and neuroimaging in anorexia nervosa [Internet]. London: BMC; 2015 [citado nov 2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN14329415>
248. Jahangard L, Tayebi M, Haghghi M, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Sadeghi Bahmani D, et al. Does rTMS on brain areas of mirror neurons lead to higher improvements on symptom severity and empathy compared to the rTMS standard procedure? - Results from a double-blind interventional study in individuals with major depressive disorders. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 [citado nov 2022];257:527-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.019>
249. 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* [Internet]. 2014 [citado nov 2022];14:13. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-13>
250. Johansson K, Adler M, Båve U, Ekman CJ, Lundberg J. Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: A three-arm parallel-group dose-response randomized pilot trial. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 [citado nov 2022];100(14):e25273. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025273>
251. Kavanaugh BC, Aaronson ST, Clarke GN, Holtzheimer PE, Johnson CW, McDonald WM, et al. Neurocognitive Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With a 2-Coil Device

- in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J ECT* [Internet]. 2018 [citado nov 2022];34(4):258-265. doi: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000494>
252. Kito S, Miyazi M, Nakatani H, Matsuda Y, Yamazaki R, Okamoto T, et al. Effectiveness of high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial of 37.5-minute vs 18.75-minute protocol. *Neuropsychopharmacol Rep* [Internet]. 2019 [citado nov 2022];39(3):203-208. doi: <https://doi.org/10.1002/npr2.12066>
253. Kreuzer PM, Schecklmann M, Lehner A, Wetter TC, Poepl TB, Rupprecht R, de Ridder D, Landgrebe M, Langguth B. The ACDC pilot trial: targeting the anterior cingulate by double cone coil rTMS for the treatment of depression. *Brain Stimul* [Internet]. 2015 [citado nov 2022];8(2):240-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.014>
254. Lee S, Jang KI, Yoon S, Chae JH. The Efficacy of Miniaturized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2019 [citado nov 2022];17(3):409-14. doi: <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.3.409>
255. Leuchter AF, Cook IA, Feifel D, Goethe JW, Husain M, Carpenter LL, et al. Efficacy and Safety of Low-field Synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for Treatment of Major Depression. *Brain Stimul* [Internet]. 2015 [citado nov 2022];8(4):787-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.05.005>
256. Magnezi R, Aminov E, Shmuel D, Dreifuss M, Dannon P. Comparison between neurostimulation techniques repetitive transcranial magnetic stimulation vs electroconvulsive therapy for the treatment of resistant depression: patient preference and cost-effectiveness. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2016 [citado nov 2022];10:1481-7. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S105654>
257. Mielacher C, Schultz J, Kiebs M, Dellert T, Metzner A, Graute L, et al. Individualized theta-burst stimulation modulates hippocampal activity and connectivity in patients with major depressive disorder. *Pers Med Psy*. [Internet]. 2020 [citado nov 2022];23-4. <https://doi.org/10.1016/j.pmip.2020.100066>
258. Morriss R, Webster L, Abdelghani M, Auer DP, Barber S, Bates P, et al. Connectivity guided theta burst transcranial magnetic stimulation versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant moderate to severe depression: study protocol for a randomised double-blind controlled trial (BRIGHtMIND).

- BMJ Open [Internet]. 2020 [citado nov 2022];10(7):e038430. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038430>
259. Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol* [Internet]. 2014 [citado nov 2022];27(2):77-87. doi: <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000031>
 260. Sheppard Pratt Health System. Supplemental Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) vs. Standard Medication Monotherapy for Treating Major Depression: An Exploratory Field Study [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01944657>
 261. Institute of Mental Health Nottingham. TMS Treatment for Depression in the National Health Service (TDEP) [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02016456>
 262. University of Manitoba. Can Magnetic Brain Stimulation Help Prevent Relapse in Depression?[Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02029963>
 263. Universidad Nacional Autonoma de Mexico. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depressed Patients [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213016>
 264. Bulteau S, Sébille V, Fayet G, Thomas-Ollivier V, Deschamps T, Bonnin-Rivalland A, et al. Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) and 10-Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant unipolar depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2017 [citado nov 2022];18(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1764-8>
 265. Weill Medical College of Cornell University. Accelerated TMS for Depression and OCD [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04982757>
 266. University Health Network, Toronto. Comparing Different Patterns of rTMS in Major Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02778035>
 267. University Hospital, Strasbourg, France. Personalized rTMS for Resistant Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2021 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02863380>

268. University of Pennsylvania. Accelerated TMS to a Novel Brain Target in MDD and PTSD [Internet]. Bethesda: NLM; 2017 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114891>
269. Section for Affective Disorders; Northern Stockholm Psychiatry. Clinical Effect of dTMS in Major Depressive Disorder [Internet]. Bethesda: NLM; 2014 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03265340>
270. Stanford University. Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation for Depressive Symptoms (aTBS) [Internet]. Bethesda: NLM; 2018 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03601117>
271. Stanford University. Accelerated Theta Burst in Treatment-Resistant Depression: A Dose Finding and Biomarker Study [Internet]. Bethesda: NLM; 2018 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680781>
272. Sveti Ivan Psychiatric Hospital. Efficacy and Safety of Accelerated Transcranial Magnetic Stimulation With H1-coil (dTMS) [Internet]. Bethesda: NLM; 2018 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03718013>
273. Institute of Mental Health, Singapore. Accelerated Transcranial Magnetic Stimulation (aTBS) to Treat Depression [Internet]. Bethesda: NLM; 2019 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03941106>
274. Anhui Medical University. rTMS Intervention on Motivational Anhedonia of Treatment Resistant Depression and Brian Network Mechanism (rTMS) [Internet]. Bethesda: NLM; 2018 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03991572>
275. University of Missouri-Columbia. Maintenance Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depressive Disorder [Internet]. Bethesda: NLM; 2019 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04076644>
276. University Hospital, Bonn. Stimulation of Parieto-hippocampal Connectivity in Patients With Major Depressive Disorder [Internet]. Bethesda: NLM; 2019 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04081519>
277. University of Sao Paulo. Theta-Burst Stimulation in Major Depressive Episodes With Mixed Characteristics [Internet]. Bethesda: NLM; 2019 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04123301>
278. Centre for Addiction and Mental Health. Accelerated iTBS for Depressed Patients During the COVID-19 Pandemic [Internet].

- Bethesda: NLM; 2019 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04384965>
279. Brainsway. Brainsway DTMS for Treatment of MDD Using iTBS [Internet]. Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04679753>
 280. University of Pennsylvania. Compressed Intermittent Theta Burst Stimulation (ciTBS) Bethesda: NLM; 2020 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684706>
 281. Ontario Shores Centre for Mental Health Sciences. Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation for Depressed Patients During the Covid-19 Pandemic Bethesda: NLM; 2021 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04935489>
 282. Weill Medical College of Cornell University. Accelerated TMS for Depression and OCD [Internet]. Bethesda: NLM; 2021 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04982757>
 283. Nguyen KH, Gordon LG. Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Value Health [Internet]*. 2015 [citado nov 2022];18(5):597-604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.04.004>
 284. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, et al. Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study. *Brain Stimul [Internet]*. 2016 [citado nov 2022];9(2):251-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.007>
 285. 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 [Internet]*. 2014 [citado nov 2022];156:219-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.025>
 286. 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 [Internet]*. 2015 [citado nov 2022];16(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.964768>
 287. Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL, Demitrack MA, McCall WV. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder. *Psychiatry Res [Internet]*. 2013 [citado nov 2022];205(1-2):67-73. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.011>

288. Schulze L, Remington G, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. Effect of antipsychotic pharmacotherapy on clinical outcomes of intermittent theta-burst stimulation for refractory depression. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2017 [citado nov 2022];31(3):312-19. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881116675516>
289. Blue Cross Blue Shield Association; Kaiser Foundation Health Plan; Southern California Permanente Medical Group. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ* [Internet]. 2014 [citado nov 2022];28(9):1-4
290. Solvason HB, Husain M, Fitzgerald PB, Rosenquist P, McCall WV, Kimball J, et al. Improvement in quality of life with left prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with pharmacoresistant major depression: acute and six month outcomes. *Brain Stimul* [Internet]. 2014 [citado nov 2022];7(2):219-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.008>
291. Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110% of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex. *Brain Stimul* [Internet]. 2014 [citado nov 2022];7(1):36-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.07.004>
292. Tan XW, Abidin E, Tor PC. Accelerated transcranial magnetic stimulation (aTMS) to treat depression with treatment switching: study protocol of a pilot, randomized, delayed-start trial. *Pilot Feasibility Stud* [Internet]. 2021 [citado nov 2022];7(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s40814-021-00845-9>
293. Tong J, Zhang J, Jin Y, Liu W, Wang H, Huang Y, et al. Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Theory of Mind and Executive Function in Major Depressive Disorder and Its Correlation with Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Brain Sci* [Internet]. 2021 [citado nov 2022];11(6):765. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11060765>
294. Ustohal L, Příkrylová Kučerová H, Příkryl R, Stehnová I, Hublová V, Mayerová M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive disorder - A randomized, single-blind, antidepressants-controlled study. *Ceska Slov Neurol Neurochir* [Internet]. 2014 [citado nov 2022];77(5):602-7
295. Xijing Hospital. Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Prevention of Relapse of Depression [Internet].

- Bethesda: NLM; 2012 [citado nov 2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516931>
296. Wang H, Xue Y, Chen Y, Zhang R, Wang H, Zhang Y, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the prevention of relapse of depression: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2013 [citado nov 2022];14:338. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-338>
 297. Wang HN, Wang XX, Zhang RG, Wang Y, Cai M, Zhang YH, et al. Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado nov 2022];7(12):1292. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0001-x>
 298. Zhang T, Huang Y, Jin Y, Ma X, Liu Z. Treatment for Major Depressive Disorder by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Different Parameters: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado nov 2022];12:623765. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623765>

Anexos

Anexo1. Estrategias de búsqueda para la identificación de estudios de síntesis de evidencia

Ovid Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily < 1946 to December 10, 2021>

Fecha lanzamiento: 10 de diciembre de 2021

1. Depression/ or Depressive Disorder/ or Depressive Disorder, Major/ or Depressive Disorder, Treatment-Resistant/ or depression, postpartum/ or dysthymic disorder/ or seasonal affective disorder/ or mood disorder/
2. (depress* adj3 (acute or chronic* or sever* or clinical* or diagnos* or disorder* or syndrome* or major or unipolar or episode* or illness or state* or scale* or score* or endogenous or mental or neurotic or adult* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or postnatal* or post-natal* or postpartum* or post-partum* or pregnan* or refractory* or resistan* or relaps* or recurr* or persist* or subclinical or subsyndromal or subthreshold or subdiagnostic)).ti,ab.
3. (depress* or MDD).ti,ab.
4. ('mood swing' or 'emotional disorder' or 'emotional symptom' or 'affective disorder' or 'seasonal affective disorder\$' or 'affective symptom' or 'mood disorder' or dysphori\$ or dysthym\$ or melanchol\$).tw.
5. (depress* and ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin adj3 (uptake or reuptake or re uptake)) or medication* or psychotropic* or treatment* or respon*) adj2 fail*)).ti,ab.

6. (depress* and ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin adj3 (uptake or reuptake or re uptake)) or psychotropic* or medication* or treatment*) adj2 (no respon* or "not respon*" or nonrespon* or non respon* or unrespon*)))ti,ab.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. Transcranial Magnetic Stimulation/ ((magnet* or transcrani*) adj3 stimulat*).tw.
9. ((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 repetitive).tw.
10. ((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 rhythmic).tw.
11. (rtms or tms).tw.
12. ((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") adj1 "transcranial magnetic stimulation").tw.
13. (NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure *theta*' or 'burst stimulat*').ti,ab.
14. 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
15. 7 and 15
16. ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news or narrativ*)).pt.
17. 16 not 17
18. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psychlit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.
19. 18 and 19
20. animals/ not (animals/ and humans/)
21. 20 not 21

EMBASE

Fecha de búsqueda: 10 de diciembre de 2021

Search Strategy:

- #1. 'depression'/de OR 'major depression'/de OR 'postnatal depression'/de OR 'dysthymia'/de OR 'seasonal affective disorder'/de OR 'mood disorder'/de
- #2. (depress* NEAR/3 (acute OR chronic* OR sever* OR clinical* OR diagnos* OR disorder* OR syndrome* OR major OR unipolar OR episode* OR illness OR state* OR scale* OR score* OR endogenous OR mental OR neurotic OR adult* OR patient* OR participant* OR people OR inpatient* OR 'in patient*' OR outpatient* OR 'out patient*' OR postnatal* OR 'post natal*' OR postpartum* OR 'post partum*' OR pregnan* OR refractory* OR resistan* OR relaps* OR recurr* OR persist* OR subclinical OR subsyndromal OR subthreshold OR subdiagnostic)):ti,ab
- #3. depress*:ti,ab OR mdd:ti,ab
- #4. 'mood swing':ti,ab OR 'emotional disorder':ti,ab OR 'emotional symptom':ti,ab OR 'affective disorder':ti,ab OR 'seasonal affective disorder\$':ti,ab OR 'affective symptom':ti,ab OR 'mood disorder':ti,ab OR dysphori\$:ti,ab OR dysthym\$:ti,ab OR melanchol\$:ti,ab
- #5. depress*:ti,ab AND (antidepress*:ti,ab OR 'anti depress*:ti,ab OR ssri*:ti,ab OR snri*:ti,ab) OR ((serotonin NEAR/3 (uptake OR reuptake OR 're uptake')):ti,ab) OR (((medication* OR psychotropic* OR treatment* OR respon*) NEAR/2 fail*):ti,ab)
- #6. depress*:ti,ab AND (antidepress*:ti,ab OR 'anti depress*:ti,ab OR ssri*:ti,ab OR snri*:ti,ab) OR ((serotonin NEAR/3 (uptake OR reuptake OR 're uptake')):ti,ab) OR (((medication* OR psychotropic* OR treatment* OR respon*) NEAR/2 ('no respon*' OR 'not respon*' OR nonrespon* OR 'non respon*' OR unrespon*)):ti,ab)
- #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8. 'transcranial magnetic stimulation'/de
- #9. ((magnet* OR transcrani*) NEAR/3 stimulat*):ti,ab

#10. (('transcranial magnetic stimulation' OR tms) NEAR/5 repetitive):ti,ab

#11. (('transcranial magnetic stimulation' OR tms) NEAR/5 rhythmic):ti,ab

#12. rtms:ti,ab OR tms:ti,ab

#13. ((repetitive OR 'single pulse' OR 'paired pulse') NEAR/1 'transcranial magnetic stimulation'):ti,ab

#14. neurostar:ti,ab OR neuronetics:ti,ab OR magstim:ti,ab OR 'magventure *theta*':ti,ab OR 'burst stimulat*':ti,ab

#15. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

#16. #7 AND #15

#17. 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR narrativ*:ti,ab

#18. #16 NOT #17

#19. ('meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))

#20. #18 AND #19

#21. #20 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 10 de diciembre de 2021

Search Strategy:

#1. [mh Depression] or [mh "Depressive Disorder"] or [mh "Depressive Disorder, Major"] or [mh "Depressive Disorder,

Treatment-Resistant"] or [mh "depression, postpartum"] or [mh "dysthymic disorder"] or [mh "seasonal affective disorder"] or [mh "mood disorder"]

- #2. (depress* NEAR/3 (acute or chronic* or sever* or clinical* or diagnos* or disorder* or syndrome* or major or unipolar or episode* or illness or state* or scale* or score* or endogenous or mental or neurotic or adult* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or postnatal* or post-natal* or postpartum* or post-partum* or pregnan* or refractory* or resistan* or relaps* or recurr* or persist* or subclinical or subsyndromal or subthreshold or subdiagnostic)):ti,ab
- #3. (depress* or MDD):ti,ab
- #4. ('mood swing' or 'emotional disorder' or 'emotional symptom' or 'affective disorder' or 'seasonal affective disorder*' or 'affective symptom' or 'mood disorder' or dysphori* or dysthym* or melanchol*):ti,ab
- #5. (depress* AND ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin NEAR/3 (uptake or reuptake or re uptake)) or medication* or psychotropic* or treatment* or respon*) NEAR/2 fail*)):ti,ab
- #6. (depress* AND ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin NEAR/3 (uptake or reuptake or re uptake)) or psychotropic* or medication* or treatment*) NEAR/2 (no respon* or "not respon*" or nonrespon* or non respon* or unrespon*)):ti,ab
- #7. #1 OR #2 OR #3 or #4 or #5 or #6
- #8. [mh "Transcranial Magnetic Stimulation"]
- #9. ((magnet* or transcrani*) NEAR/3 stimulat*):ti,ab
- #10.((transcranial magnetic stimulation or tms) NEAR/5 repetitive):ti,ab
- #11.((transcranial magnetic stimulation or tms) NEAR/5 rhythmic):ti,ab
- #12.(rtms or tms):ti,ab
- #13.((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") NEAR/1 "transcranial magnetic stimulation"):ti,ab

#14.(NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure *theta*' or 'burst stimulat*'):ti,ab

#15.#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14

#16.#7 AND #15 in Cochrane Reviews

Anexo 2. Estrategias de búsqueda para la identificación de ensayos controlados aleatorizados

Ovid Medline

Database: *Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily < 1946 to March 14, 2022>*

Lanzamiento: 14 de marzo de 2022

Search Strategy:

1. Depression/ or Depressive Disorder/ or Depressive Disorder, Major/ or Depressive Disorder, Treatment-Resistant/ or depression, postpartum/ or dysthymic disorder/ or seasonal affective disorder/ or mood disorder/
2. (depress* adj3 (acute or chronic* or sever* or clinical* or diagnos* or disorder* or syndrome* or major or unipolar or episode* or illness or state* or scale* or score* or endogenous or mental or neurotic or adult* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or postnatal* or post-natal* or postpartum* or post-partum* or pregnan* or refractory* or resistan* or relaps* or recurr* or persist* or subclinical or subsyndromal or subthreshold or subdiagnostic)).ti,ab.
3. (depress* or MDD).ti,ab.
4. ('mood swing' or 'emotional disorder' or 'emotional symptom' or 'affective disorder' or 'seasonal affective disorder\$' or 'affective symptom' or 'mood disorder' or dysphori\$ or dysthym\$ or melanchol\$).tw.
5. (depress* and ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin adj3 (uptake or reuptake or re uptake)) or medication* or psychotropic* or treatment* or respon*) adj2 fail*)).ti,ab.
6. (depress* and ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin adj3 (uptake or reuptake or re uptake)) or

psychotropic* or medication* or treatment*) adj2 (no respon* or "not respon*" or nonrespon* or non respon* or unrespon*)))ti,ab.

7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. Transcranial Magnetic Stimulation/
9. ((magnet* or transcrani*) adj3 stimulat*).tw.
10. ((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 repetitive).tw.
11. ((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 rhythmic).tw.
12. (rtms or tms).tw.
13. ((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") adj1 "transcranial magnetic stimulation").tw.
14. (NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure *theta*' or 'burst stimulat*').ti,ab.
15. 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16. 7 and 15
17. ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
18. 16 not 17
19. Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as Topic/ or Single-Blind Method/ or Double-Blind Method/ or Random Allocation/
20. 18 and 19
21. animals/ not (animals/ and humans/)
22. 20 not 21
23. limit 22 to yr="2013 -Current"

EMBASE

Fecha de búsqueda: 14 de marzo de 2022

Search Strategy:

- #1. 'depression'/de OR 'major depression'/de OR 'postnatal depression'/de OR 'dysthymia'/de OR 'seasonal affective disorder'/de OR 'mood disorder'/de
- #2. (depress* NEAR/3 (acute OR chronic* OR sever* OR clinical* OR diagnos* OR disorder* OR syndrome* OR major OR unipolar OR episode* OR illness OR state* OR scale* OR score* OR endogenous OR mental OR neurotic OR adult* OR patient* OR participant* OR people OR inpatient* OR 'in patient*' OR outpatient* OR 'out patient*' OR postnatal* OR 'post natal*' OR postpartum* OR 'post partum*' OR pregnan* OR refractory* OR resistan* OR relaps* OR recurr* OR persist* OR subclinical OR subsyndromal OR subthreshold OR subdiagnostic)):ti,ab
- #3. depress*:ti,ab OR mdd:ti,ab
- #4. 'mood swing':ti,ab OR 'emotional disorder':ti,ab OR 'emotional symptom':ti,ab OR 'affective disorder':ti,ab OR 'seasonal affective disorder':ti,ab OR 'affective symptom':ti,ab OR 'mood disorder':ti,ab OR dysphori\$:ti,ab OR dysthym\$:ti,ab OR melanchol\$:ti,ab
- #5. depress*:ti,ab AND (antidepress*:ti,ab OR 'anti depress*':ti,ab OR ssri*:ti,ab OR snri*:ti,ab) OR ((serotonin NEAR/3 (uptake OR reuptake OR 're uptake')):ti,ab) OR (((medication* OR psychotropic* OR treatment* OR respon*) NEAR/2 fail*):ti,ab)
- #6. depress*:ti,ab AND (antidepress*:ti,ab OR 'anti depress*':ti,ab OR ssri*:ti,ab OR snri*:ti,ab) OR ((serotonin NEAR/3 (uptake OR reuptake OR 're uptake')):ti,ab) OR (((medication* OR psychotropic* OR treatment* OR respon*) NEAR/2 ('no respon*' OR 'not respon*' OR nonrespon* OR 'non respon*' OR unrespon*)):ti,ab)
- #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8. 'transcranial magnetic stimulation'/de
- #9. ((magnet* OR transcrani*) NEAR/3 stimulat*):ti,ab
- #10. (('transcranial magnetic stimulation' OR tms) NEAR/5 repetitive):ti,ab

- #11. (('transcranial magnetic stimulation' OR tms) NEAR/5 rhythmic):ti,ab
- #12.rtms:ti,ab OR tms:ti,ab
- #13.((repetitive OR 'single pulse' OR 'paired pulse') NEAR/1 'transcranial magnetic stimulation'):ti,ab
- #14.neurostar:ti,ab OR neuronetics:ti,ab OR magstim:ti,ab OR 'magventure *theta*':ti,ab OR 'burst stimulat*':ti,ab
- #15.#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #16.#7 AND #15
- #17.'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR narrativ*:ti,ab
- #18.#16 NOT #17
- #19.'randomized controlled trial':ti,ab OR 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomization'/exp
- #20.#18 AND #19
- #21.#20 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2013-2022]/py

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 25 de marzo 2022

Search Strategy:

- #1. [mh Depression] or [mh "Depressive Disorder"] or [mh "Depressive Disorder, Major"] or [mh "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"] or [mh "depression, postpartum"] or [mh "dysthymic disorder"] or [mh "seasonal affective disorder"] or [mh "mood disorder"]
- #2. (depress* NEAR/3 (acute or chronic* or sever* or clinical* or diagnos* or disorder* or syndrome* or major or unipolar or episode* or illness or state* or scale* or score* or endogenous or mental or neurotic or adult* or patient* or participant* or people or inpatient* or in-patient* or outpatient* or out-patient* or postnatal* or post-natal* or postpartum* or post-partum* or

- pregnan* or refractory* or resistan* or relaps* or recurr* or persist* or subclinical or subsyndromal or subthreshold or subdiagnostic)):ti,ab
- #3. (depress* or MDD):ti,ab
- #4. ('mood swing' or 'emotional disorder' or 'emotional symptom' or 'affective disorder' or 'seasonal affective disorder*' or 'affective symptom' or 'mood disorder' or dysphori* or dysthym* or melanchol*):ti,ab
- #5. (depress* AND ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin NEAR/3 (uptake or reuptake or re uptake)) or medication* or psychotropic* or treatment* or respon*) NEAR/2 fail*)):ti,ab
- #6. (depress* AND ((antidepress* or anti depress* or SSRI* or SNRI* or (serotonin NEAR/3 (uptake or reuptake or re uptake)) or psychotropic* or medication* or treatment*) NEAR/2 (no respon* or "not respon*" or nonrespon* or non respon* or unrespon*)):ti,ab
- #7. #1 OR #2 OR #3 or #4 or #5 or #6
- #8. [mh "Transcranial Magnetic Stimulation"]
- #9. ((magnet* or transcrani*) NEAR/3 stimulat*):ti,ab
- #10.((transcranial magnetic stimulation or tms) NEAR/5 repetitive):ti,ab
- #11.((transcranial magnetic stimulation or tms) NEAR/5 rhythmic):ti,ab
- #12.(rtms or tms):ti,ab
- #13.((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") NEAR/1 "transcranial magnetic stimulation"):ti,ab
- #14.(NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure *theta*' or 'burst stimulat*'):ti,ab
- #15.#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16.#7 AND #15
- #17."Randomized Controlled Trial":pt OR [mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] OR [mh "Single-Blind Method"] OR [mh "Double-Blind Method"] OR [mh "Random Allocation"]

#18.#16 AND #17 with Cochrane Library publication date Between
Jan 2013 and Mar 2022

Anexo 3. Diagramas de flujo

Figura 1. Diagrama de flujo para la identificación de estudios de síntesis de evidencia

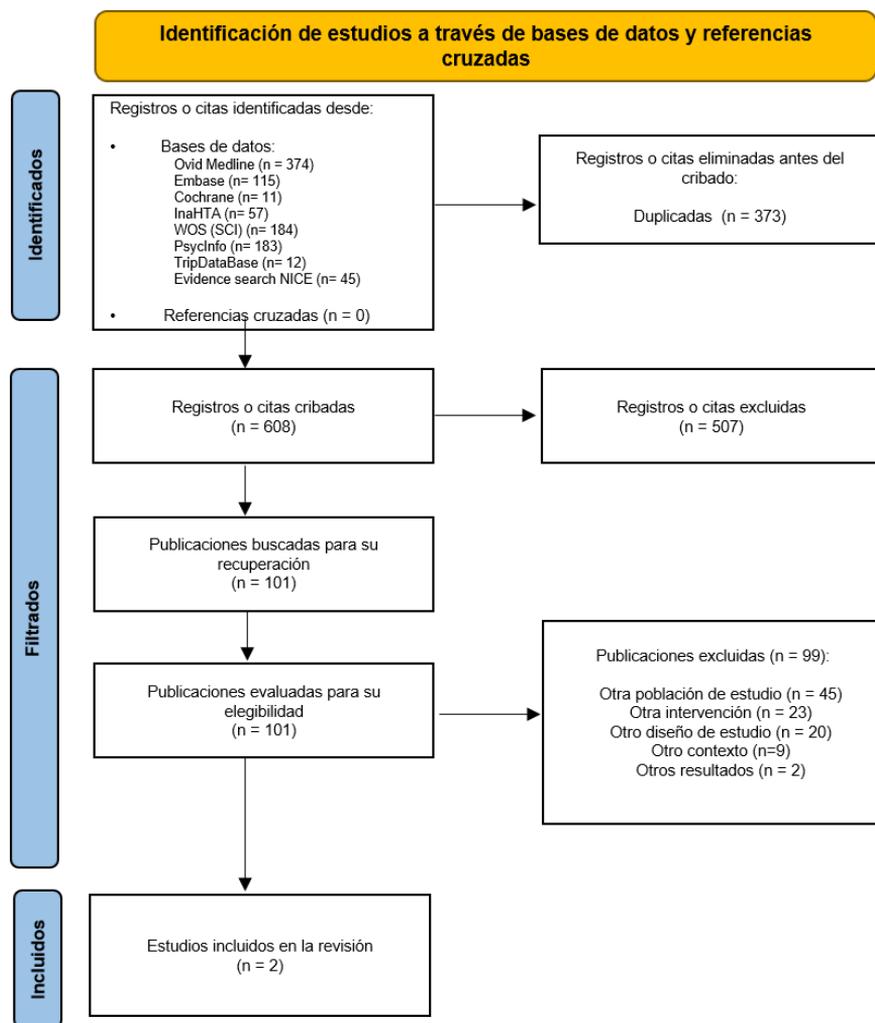
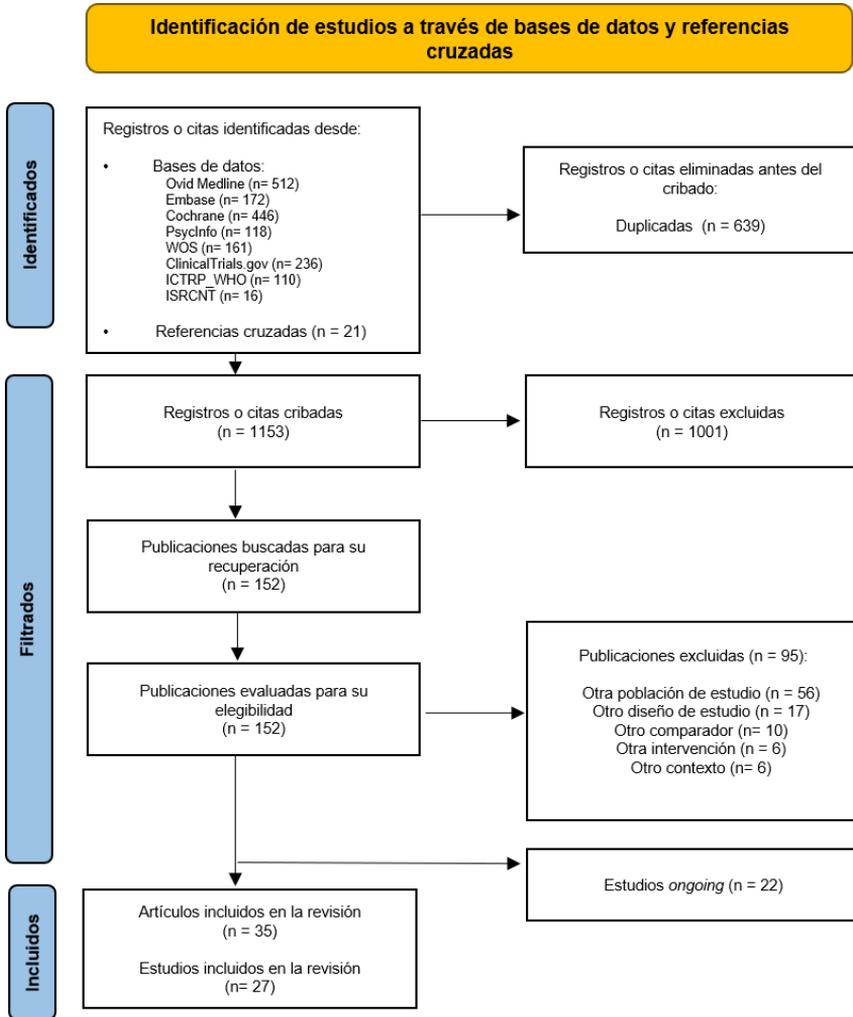


Figura 2. Diagrama de flujo para la identificación de ensayos controlados aleatorizados



Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo

| Autor año/Número registro | Motivo de exclusión |
|--|-------------------------------------|
| ACTRN12617001443381 ²⁰⁹ | No cumple criterios de población |
| ACTRN12620000591954 ²¹⁰ | No cumple criterios de comparador |
| Armas-Castañeda G, <i>et al.</i> 2021 ²¹¹ | No cumple criterios de población |
| Baeken C, <i>et al.</i> 2017 ²¹² | No cumple criterios de contexto |
| Benadhira R, <i>et al.</i> 2017 ²¹³ | No cumple criterios de población |
| Berlim MT, <i>et al.</i> 2013 ²¹⁴ | No cumple criterios de población |
| Berlim MT, <i>et al.</i> 2013 ²¹⁵ | No cumple criterios de diseño |
| Berlim, <i>et al.</i> 2013 ²¹⁶ | No cumple criterios de diseño |
| Blumberger DM, <i>et al.</i> 2018 ⁸⁵ | No cumple criterios de comparador |
| Brunelin J, <i>et al.</i> 2014 ²¹⁷ | No cumple criterios de intervención |
| Brunoni, <i>et al.</i> 2017 ²¹⁸ | No cumple criterios de diseño |
| Caeyenberghs, <i>et al.</i> 2018 ¹⁶⁰ | No cumple criterios de comparador |
| Cao X, <i>et al.</i> 2018 ²¹⁹ | No cumple criterios de población |
| Carpenter LL, <i>et al.</i> 2017 ²²⁰ | No cumple criterios de intervención |
| Chen L, <i>et al.</i> 2021 ²²¹ | No cumple criterios de población |
| ChiCTR1800017458 ²²² | No cumple criterios de población |
| ChiCTR2100046042 ²²³ | No cumple criterios de población |
| Chistyakov A V, <i>et al.</i> 2015 ²²⁴ | No cumple criterios de población |
| Conelea CA, <i>et al.</i> 2017 ⁷⁹ | No cumple criterios de diseño |
| Cook IA, <i>et al.</i> 2019 ²²⁵ | No cumple criterios de población |
| Dai L, <i>et al.</i> 2020 ²²⁶ | No cumple criterios de población |
| Dhami P, <i>et al.</i> 2019 ²²⁷ | No cumple criterios de diseño |
| Donse L, <i>et al.</i> 2018 ²²⁸ | No cumple criterios de población |
| Dubin MJ, <i>et al.</i> 2019 ²²⁹ | No cumple criterios de intervención |
| Dunlop K, <i>et al.</i> 2020 ²³⁰ | No cumple criterios de diseño |
| Eshel N, <i>et al.</i> 2020 ²³¹ | No cumple criterios de intervención |
| Feifel D, <i>et al.</i> 2016 ²³² | No cumple criterios de diseño |
| Filipcic, <i>et al.</i> 2021 ²³³ | No cumple criterios de comparador |
| Filipcic I, <i>et al.</i> 2019 ²³⁴ | No cumple criterios de población |
| Fitzgerald PB, <i>et al.</i> 2013 ²³⁵ | No cumple criterios de población |

| Autor año/Número registro | Motivo de exclusión |
|--|-------------------------------------|
| Fitzgerald PB, <i>et al.</i> 2018 ²³⁶ | No cumple criterios de población |
| Fitzgerald PB, <i>et al.</i> 2020 ²³⁷ | No cumple criterios de población |
| Fitzgerald PB, <i>et al.</i> 2020 ²³⁸ | No cumple criterios de población |
| Hadas I, <i>et al.</i> 2019 ²³⁹ | No cumple criterios de población |
| Hsu JH, <i>et al.</i> 2019 ²⁴⁰ | No cumple criterios de comparador |
| IRCT20100615004191N3 ²⁴¹ | No cumple criterios de población |
| IRCT201610209014N123 ²⁴² | No cumple criterios de comparador |
| IRCT20201026049155N1 ²⁴³ | No cumple criterios de población |
| ISRCTN13548185 ²⁴⁴ | No cumple criterios de población |
| ISRCTN15535800 ²⁴⁵ | No cumple criterios de diseño |
| ISRCTN67096930 ²⁴⁶ | No cumple criterios de diseño |
| ISRCTN70121208 ²⁴⁷ | No cumple criterios de contexto |
| Jahangard, <i>et al.</i> 2019 ²⁴⁸ | No cumple criterios de contexto |
| Jin Y, <i>et al.</i> 2014 ²⁴⁹ | No cumple criterios de población |
| Johansson K, <i>et al.</i> 2021 ²⁵⁰ | No cumple criterios de población |
| Kavanaugh BC, <i>et al.</i> 2018 ²⁵¹ | No cumple criterios de intervención |
| Kito S, <i>et al.</i> 2019 ²⁵² | No cumple criterios de población |
| Kreuzer PM, <i>et al.</i> 2015 ²⁵³ | No cumple criterios de población |
| Lee S, <i>et al.</i> 2019 ²⁵⁴ | No cumple criterios de población |
| Leuchter AF, <i>et al.</i> 2015 ²⁵⁵ | No cumple criterios de población |
| Magnezi, <i>et al.</i> 2016 ²⁵⁶ | No cumple criterios de diseño |
| Mielacher C, <i>et al.</i> 2020 ²⁵⁷ | No cumple criterios de población |
| Morriss R, <i>et al.</i> BMJ ²⁵⁸ | No cumple criterios de comparador |
| Nadeau SE, <i>et al.</i> 2014 ²⁵⁹ | No cumple criterios de población |
| NCT01944657 ²⁶⁰ | No cumple criterios de diseño |
| NCT02016456 ²⁶¹ | No cumple criterios de comparador |
| NCT02029963 ²⁶² | No cumple criterios de población |
| NCT02213016 ²⁶³ | No cumple criterios de población |
| NCT02376491 ²⁶⁴ | No cumple criterios de comparador |
| NCT02466230 ²⁶⁵ | No cumple criterios de diseño |
| NCT02778035 ²⁶⁶ | No cumple criterios de población |
| NCT02863380 ²⁶⁷ | No cumple criterios de contexto |
| NCT03114891 ²⁶⁸ | No cumple criterios de población |

| Autor año/Número registro | Motivo de exclusión |
|--|-------------------------------------|
| NCT03265340 ²⁶⁹ | No cumple criterios de población |
| NCT03601117 ²⁷⁰ | No cumple criterios de población |
| NCT03680781 ²⁷¹ | No cumple criterios de contexto |
| NCT03718013 ²⁷² | No cumple criterios de población |
| NCT03941106 ²⁷³ | No cumple criterios de población |
| NCT03991572 ²⁷⁴ | No cumple criterios de población |
| NCT04076644 ²⁷⁵ | No cumple criterios de población |
| NCT04081519 ²⁷⁶ | No cumple criterios de población |
| NCT04123301 ²⁷⁷ | No cumple criterios de población |
| NCT04384965 ²⁷⁸ | No cumple criterios de población |
| NCT04679753 ²⁷⁹ | No cumple criterios de población |
| NCT04684706 ²⁸⁰ | No cumple criterios de población |
| NCT04935489 ²⁸¹ | No cumple criterios de población |
| NCT04982757 ²⁸² | No cumple criterios de diseño |
| Nguyen K-H, <i>et al.</i> 2015 ²⁸³ | No cumple criterios de diseño |
| Pan F, <i>et al.</i> 2020 ²²² | No cumple criterios de población |
| Philip NS, <i>et al.</i> 2016 ²⁸⁴ | No cumple criterios de intervención |
| Plewnia C, <i>et al.</i> 2014 ²⁸⁵ | No cumple criterios de población |
| Prasser J, <i>et al.</i> 2015 ²⁸⁶ | No cumple criterios de población |
| Rosenquist <i>et al.</i> , <i>et al.</i> 2013 ²⁸⁷ | No cumple criterios de contexto |
| Rosenquist PB, <i>et al.</i> 2013. ²⁸⁷ | No cumple criterios de diseño |
| Schulze L, <i>et al.</i> 2017 ²⁸⁸ | No cumple criterios de diseño |
| Shield A, <i>et al.</i> 2014 ²⁸⁹ | No cumple criterios de diseño |
| Solvason HBB, <i>et al.</i> 2014 ²⁹⁰ | No cumple criterios de población |
| Speer AM, <i>et al.</i> 2014 ²⁹¹ | No cumple criterios de población |
| Tan XW, <i>et al.</i> 2021 ²⁹² | No cumple criterios de población |
| Tong J, <i>et al.</i> 2021 ²⁹³ | No cumple criterios de población |
| Ustohal, <i>et al.</i> 2014 ²⁹⁴ | No cumple criterios de comparador |
| Wang <i>et al.</i> , <i>et al.</i> 2013 ²⁹⁵ | No cumple criterios de población |
| Wang H, <i>et al.</i> 2013 ²⁹⁶ | No cumple criterios de población |
| Wang H-N, <i>et al.</i> 2017 ²⁹⁷ | No cumple criterios de población |
| Zhang T, <i>et al.</i> 2021 ²⁹⁸ | No cumple criterios de población |

Anexo 5. Estudios en marcha

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|--|---|---|--------------------------|--|
| <i>Adaptive Design Study of NEST sTMS in Subjects With Major Depressive Disorder</i> | NCT03288714 | Confirmar la seguridad y eficacia de NEST sTMS en sujetos con trastorno depresivo mayor que no han respondido a al menos una medicación antidepressiva en el episodio actual | <p>Criterios de inclusión: Episodio actual de trastorno depresivo mayor. Respuesta inadecuada a al menos un medicamento antidepressivo en el episodio actual (Depresión resistente al tratamiento). Investigador capaz de identificar la FAI mediante EEG. Voluntad y capacidad de cumplir con el programa de tratamiento (5 tratamientos por semana durante seis semanas)</p> <p>Criterios de exclusión: No pueden o no quieren dar su consentimiento informado. Diagnosticado con condiciones excluidas o historias de tratamiento. Actualmente hospitalizado debido a la gravedad de los síntomas de la depresión. Uso de medicamentos prohibidos (según lo definido por el protocolo) dentro del marco de tiempo especificado de la aleatorización. Uso de determinados dispositivos cardíacos. Uso de ciertos dispositivos intracraneales. Estar actualmente embarazada o no estar dispuesta a practicar medios aceptables de control de la natalidad, y las mujeres que están amamantando</p> | <p>Control: Estimulación simulada (los tratamientos simulados se administrarán con un dispositivo simulado 5 veces por semana durante seis semanas de tratamiento)</p> <p>Intervención: Tratamientos de estimulación magnética transcraneal sincronizada (sTMS) que se administrarán con un dispositivo activo 5 veces por semana durante seis semanas de tratamiento</p> | 20 de septiembre de 2017 | <p>Investigador principal: Andrew Leuchter, MD. <i>University of California, Los Angeles</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288714?cond=NCT03288714&draw=2&rank=1</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|--|--|-------------------------|--|
| <i>Accelerated TBS in Late Life Depression</i> | NCT05119699 | Ensayo de viabilidad de un solo brazo, abierto, para la evaluación de los efectos clínicos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva secuencial bilateral acelerada de ráfagas <i>theta</i> en la depresión tardía resistente al tratamiento | <p>Criterios de inclusión: Pacientes voluntarios y competentes para consentir el tratamiento. Pacientes ambulatorios. Edad ≥ 60 años. Diagnóstico confirmado de trastorno depresivo mayor en la Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI 6.0), con un episodio depresivo mayor actual. No haber logrado una respuesta clínica a una dosis adecuada de un antidepresivo según una puntuación de > 3 en el formulario de historial de tratamiento antidepresivo en el episodio actual o no haber tolerado dos ensayos distintos de un antidepresivo. Tener una puntuación > 18 en la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Asberg. No haber aumentado o iniciado ninguna medicación antidepresiva o antipsicótica en las 4 semanas anteriores al cribado. Superar el cuestionario de cribado de seguridad para adultos TM</p> <p>Criterios de exclusión: Tener un historial de dependencia o abuso de sustancias en los últimos 3 meses. Tener una enfermedad médica grave e inestable concomitante, según lo determine uno de los médicos del estudio. Tener una intención suicida activa. Tener un diagnóstico MINI de por vida de trastorno bipolar I o II, o de trastorno psicótico primario</p> | <p>Dispositivo: Estimulador MagPro X100/R30 equipado con la bobina B70 refrigerada por líquido</p> <p>Intervención: Los sujetos recibirán 5 días consecutivos de rTMS, administrada 8 veces al día a intervalos de 1 hora. Los pacientes se someterán a la EMTc de la DLPFC R al 110-120% de la RMT utilizando ráfagas de 3 pulsos a 50 Hz, ráfagas repetidas a 5 Hz para un total de 600 pulsos durante 40 segundos, seguido de la EMTc de la DLPFC L al 110-120% del umbral motor en reposo (RMT) utilizando ráfagas de 3 pulsos a 50 Hz, ráfagas repetidas a 5 Hz con un ciclo de trabajo de 2 s encendido, 8 s</p> | 15 de noviembre de 2021 | <p>Investigadora principal: Alisson Trevizol, M. <i>Centre for Addiction and Mental Health</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05119699</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---------------------|--|--|-----------------|--------------------------|
| | | | <p>presentar síntomas psicóticos en la actualidad. Tener un diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático (actual o en el último año), trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico) o distimia, evaluado por un investigador del estudio como primario. Una de estas comorbilidades no será excluyente si no se considera primaria. Tener un diagnóstico de cualquier trastorno de la personalidad evaluado por un investigador del estudio como primario y que cause un deterioro mayor que el TEM</p> <p>tienen demencia presunta o probable o evidencia clínica de demencia evaluada por una puntuación del Short Blessed Test superior a 10. No haber respondido a un curso de terapia electroconvulsiva en el episodio depresivo actual</p> <p>haber recibido rTMS en el episodio actual, los pacientes que hayan recibido rTMS en un episodio anterior serían elegibles. Tener antecedentes de un trastorno convulsivo primario o una convulsión asociada a una lesión intracraneal. Tener un implante intracraneal (por ejemplo, clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares o electrodos) o cualquier otro objeto metálico dentro o cerca de la cabeza, excluyendo la boca, que no pueda retirarse de forma segura</p> | <p>apagado para un total de 600 pulsos durante 3 min 9 s. Los participantes serán titulados a 110-120% RMT dentro de los primeros cuatro tratamientos para ayudar con la tolerabilidad. Si los pacientes toleran bien la estimulación, el objetivo será el 120%. Se realizarán evaluaciones centradas en los síntomas depresivos al inicio, después del último tratamiento y cuatro semanas después del último tratamiento</p> | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|--|---|---------------------|--|
| | | | tiene un dispositivo electrónico implantado que funciona actualmente, como un desfibrilador. Tomar actualmente más de 2 mg de lorazepam al día (o su equivalente) o cualquier dosis de un anticonvulsivo. Si participa en psicoterapia, debe haber estado en tratamiento estable durante al menos 3 meses antes de la entrada en el estudio, sin previsión de cambio en la frecuencia de las sesiones terapéuticas, o el enfoque terapéutico durante la duración del estudio. Discapacidad sensorial clínicamente significativa no corregible (es decir, no puede oír lo suficientemente bien como para cooperar con la entrevista) | | | |
| <i>Randomized Controlled Trial of Conventional vs Theta Burst rTMS (HFL vs. TBS)</i> | NCT01887782 | Un estudio controlado aleatorio de la estimulación magnética transcraneal repetitiva convencional frente a la ráfaga <i>Theta</i> en el tratamiento del trastorno depresivo mayor | Criterios de inclusión: Pacientes externos. Voluntarios y competentes para dar su consentimiento. La Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) confirmó el diagnóstico de MDD, único, recurrente. Entre 18 y 65 años. No haber conseguido una respuesta clínica a una dosis adecuada de un antidepresivo según una puntuación en el Formulario de Historial de Tratamiento Antidepresivo (ATHF) de ≥ 3 en el episodio actual o haber sido incapaz de tolerar al menos 2 ensayos distintos de antidepresivos de dosis y duración inadecuadas (ATHF 1 o 2). Tener una puntuación de ≥ 18 en el ítem HAMD-17. No haber tenido un aumento o inicio de cualquier medicación psicotrópica en las 4 semanas anteriores al cribado. Ser capaz | Intervención 1: Estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia izquierda cinco días a la semana durante 4 semanas Intervención 2: Estimulación intermitente Theta Burst (iTBS) cinco días a la semana durante 4 semanas | 27 de junio de 2013 | Investigador principal: Daniel Blumberger, MD. <i>Centre for Addiction and Mental Health</i> Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01887782 |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|--|---|--|---------------------|--|
| | | | <p>de cumplir con el programa de tratamiento. Aprobar el cuestionario de cribado de seguridad para adultos de la TMS (TASS). Tener un funcionamiento tiroideo normal según los análisis de sangre previos al estudio</p> <p>Criterios de exclusión: Tener un historial de dependencia o abuso de sustancias en los últimos 3 meses. Tener una enfermedad médica inestable concomitante, un marcapasos cardíaco o una bomba de medicación implantada. Tener una intención suicida activa. Estar embarazada. Tener un diagnóstico MINI de por vida de trastorno bipolar I o II, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme, trastorno delirante o síntomas psicóticos actuales. Tener un diagnóstico MINI de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático (actual o en el último año), trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico), o distimia evaluada por un investigador del estudio como primaria y causante de un mayor deterioro que el TDM</p> | | | |
| <i>Intermittent Theta Burst Stimulation for MDD (iTBS)</i> | NCT02506127 | El propósito de este estudio de investigación es evaluar la efectividad y la eficacia de la estimulación | Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) no psicótico y unipolar, evaluado mediante la entrevista estructurada MINI. Deben haber estado tomando una dosis estable de medicación | Intervención sin cegar: Se utilizarán parámetros de TBS estándar que consisten en ráfagas de 3 pulsos de 50 Hz | 22 de Julio de 2015 | Investigador principal: Andrew F. Leuchter, <i>Professor, University of California, Los Angeles.</i> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---|---|--|-----------------|---|
| | | <p>intermitente <i>Theta Burst (iTBS)</i> para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Los sujetos serán asignados aleatoriamente a dos semanas (10 sesiones) de tratamiento con iTBS sin cegamiento, iTBS ciego o sham ciego</p> | <p>antidepresiva (excluyendo los antidepresivos tricíclicos) durante al menos 1 mes antes de la aleatorización, y con síntomas residuales significativos de TDM, evidenciados por una puntuación HamD17 > 17. Si recibe medicación que no sea para la depresión (por ejemplo, ansiedad, sueño, estabilización del estado de ánimo), debe haber estado con una dosis estable durante al menos 1 mes antes de la aleatorización. Un historial de fracaso terapéutico con al menos un ensayo adecuado de una medicación antidepresiva en el episodio actual, evaluado por el Formulario de Tratamiento Antidepresivo e Historial. Rango de edad: 22-65 años</p> <p>Criterios de exclusión: Paciente incapacitado mental o legalmente, incapaz de dar su consentimiento informado. Pacientes con psicosis (diagnósticos de depresión psicótica, esquizofrenia o esquizoafectivo (de por vida)); trastorno bipolar (de por vida); demencia (de por vida); Mini Examen del Estado Mental actual ≤ 24; delirio o abuso de sustancias en los últimos 6 meses; trastorno alimentario en el último año; trastorno obsesivo-compulsivo (de por vida); trastorno de estrés postraumático en el último año; riesgo agudo de suicidio o comportamiento autolesivo. Se excluirán los pacientes con incertidumbre o ambigüedad diagnóstica (por ejemplo, descartar la pseudodemencia</p> | <p>cada 200 ms (5 Hz) a una intensidad del 80% del umbral motor (MT). La TBS intermitente se administrará en trenes de ráfagas de 2 segundos que se repetirán cada 10 segundos durante un total de 570 segundos (1800 pulsos) en cada sesión. Cada sesión de tratamiento implica < 10 minutos de estimulación. El sujeto y los investigadores saben qué tratamiento se está administrando</p> <p>Comparador: Se trata de un tratamiento simulado que imitará el activo. El sujeto y el investigador no sabrán qué tipo de tratamiento se administrará. Cada sesión de tratamiento</p> | | <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506127</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---------------------|--|--|-----------------|--------------------------|
| | | | <p>de la depresión). Se excluirán los pacientes con una puntuación del ítem de suicidalidad del HamD de '3' o '4', correspondiente a "ideas o gestos suicidas" o "intentos de suicidio". Pacientes con exposición a Terapia Electroconvulsiva en los últimos 6 meses, tratamiento previo de EMT para cualquier condición, o tratamiento de Estimulación del Nervio Vago (de por vida). Pacientes que hayan cumplido los criterios de diagnóstico de cualquier trastorno de abuso de sustancias actual en cualquier momento de los 6 meses anteriores a la inscripción. Antecedentes de fractura de cráneo; cirugía craneal que penetre en el calvario; lesión intracraneal que ocupe espacio; accidente cerebrovascular, accidente vascular cerebral o ataques isquémicos transitorios; aneurisma cerebral; enfermedad de Parkinson o de Huntington; o esclerosis múltiple. Cualquier antecedente de implante intracraneal, incluyendo implante coclear, electrodos/estimuladores implantados, clips o bobinas de aneurisma, stents, fragmentos de bala; marcapasos cardíaco implantado, desfibrilador, estimulador del nervio vago, estimulador cerebral profundo; u otros dispositivos u objetos implantados contraindicados por el etiquetado del producto. Afecciones neurológicas, como epilepsia, enfermedad cerebrovascular, demencia, aumento de la presión intracraneal, antecedentes de traumatismos</p> | <p>tendrá una duración de < 10 minutos</p> <p>Intervención cegada: Se utilizarán parámetros estándar de TBS consistentes en ráfagas de 3 pulsos de 50 Hz cada 200 ms (5 Hz) a una intensidad del 80% del umbral motor (MT). La TBS intermitente se administrará en trenes de ráfagas de 2 segundos que se repetirán cada 10 segundos durante un total de 570 segundos (1800 pulsos) en cada sesión. Cada sesión de tratamiento implica < 10 minutos de estimulación. El sujeto y el investigador no sabrán qué tipo de tratamiento se administrará</p> | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|---|-------------|--|--|---|---------------------|--|
| | | | <p>craneales repetitivos o graves, o con tumores primarios o secundarios en el Sistema Nervioso Central. Embarazo actual, lactancia materna o no utilizar un medio anticonceptivo médicamente aceptado. Infección o pérdida de integridad de la piel sobre la frente, donde se colocará el dispositivo. Riesgo elevado de convulsiones indicado por: a) antecedentes (o antecedentes familiares) de convulsiones o epilepsia; b) antecedentes de accidente cerebrovascular, traumatismo craneal o convulsiones inexplicables; c) uso concurrente de medicamentos como antidepresivos tricíclicos, neurolépticos u otros fármacos que se sabe que reducen el umbral de las convulsiones; d) afecciones secundarias que pueden alterar significativamente el equilibrio electrolítico o reducir el umbral de las convulsiones; e) ausencia de un umbral motor cuantificable de modo que la dosis de EMT no pueda determinarse con precisión. Otras contraindicaciones médicas para cualquiera de los procedimientos del estudio.</p> | | | |
| <i>Clinical Trial on Efficacy of rTMS to Improve ECT in Treatment-Resistant Depression (STIMAGNECT)</i> | NCT02830399 | Ensayo clínico sobre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetida (rTMS) para mejorar la terapia electroconvulsiva | <p>Criterios de inclusión: Pacientes con trastorno depresivo mayor (HAMD\geq15). Nivel de resistencia \geq 3 (Thase y Rush). Participantes que dieron su consentimiento informado y por escrito</p> <p>Criterios de exclusión: Contraindicación de terapia electroconvulsiva (TEC),</p> | Intervención: 5 rTMS de alta frecuencia (20 Hz) (aplicada en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda) antes de 5 TEC bilaterales | 12 de Julio de 2016 | <p>Investigadora principal: Maud Rothärmel, M.D., <i>Centre Hospitalier du Rouvray</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.g</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|--|--|---|-----------------|--------------------------------|
| | | <p>(TEC) en la depresión resistente al tratamiento (DRT): Estudio STIMAGNECT. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado sobre 56 pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD). El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetida (rTMS) antes de la terapia electroconvulsiva (TEC) para el tratamiento de pacientes con depresión resistente al tratamiento. El resultado primario será la intensidad de los síntomas depresivos medidos con la Escala de Calificación de la Depresión de</p> | <p>estimulación magnética transcraneal repetida (rTMS), resonancia magnética (RM), anestesia. Antecedentes de epilepsia; trastorno neurológico o sistémico grave que pueda afectar significativamente a la cognición. Embarazo</p> | <p>Comparador: 5 rTMS simulada antes de 5 TEC bilaterales</p> | | <p>ov/ct2/show/NCT02830399</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--------------------------------|-------------|--|--|--|----------------------|---|
| | | Hamilton (HAMD-21 items) después de 5 ECT. El resultado secundario es evaluar la seguridad y, sobre todo, los efectos cognitivos de esta asociación | | | | |
| <i>TBS in Major Depression</i> | NCT03257397 | Estimulación magnética transcranial de tipo <i>Theta</i> para el tratamiento de la depresión mayor. El objetivo de este estudio es probar dos protocolos de TBS sobre la mejora de los síntomas y la función cerebral asociada en pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD): iTBS sobre el DLPFC bilateral y iTBS sobre el DLPFC izquierdo y cTBS sobre el derecho. Dado que la estimulación sobre regiones no motoras no ofrece una lectura directa, se | <p>Criterios de inclusión: Diagnóstico DSM-5 de una depresión mayor única o recurrente. Fracaso de al menos dos tratamientos antidepresivos adecuados. Puntuación total del HAMD-17 de ≥ 23 y una escala de impresión clínica global (CGI-S) de ≥ 4. Tratamiento psicofarmacológico estable en las 2 semanas previas a la inclusión. Edad entre 18 y 65 años. Destreza (evaluada con el Inventario de Destreza de Edimburgo)</p> <p>Criterios de exclusión: Convulsiones en la historia clínica. Antecedentes médicos de enfermedades sistémicas importantes, trastornos neurológicos y lesiones cerebrales previas. Implantes ferromagnéticos, marcapasos cardíaco, estimulación cerebral profunda y otros criterios comunes de exclusión de la RM y la EMT. Síntomas psicóticos actuales. Abuso o dependencia de sustancias en los últimos 3 meses. Trastorno límite de la personalidad (según los criterios del DSM-5). Embarazo. Intento activo de suicidio. Benzodiacepinas que no sean Lorazepam</p> | <p>Intervención 1: iTBS izquierda y cTBS derecha. 40 pacientes recibirán estimulación intermitente de ráfagas <i>theta</i> (iTBS) en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) y TBS continua (cTBS) en la DLPFC derecha.</p> <p>Intervención 2: iTBS izquierda y derecha. 40 pacientes recibirán estimulación intermitente de ráfagas <i>theta</i> (iTBS) sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha (DLPFC)</p> | 22 de agosto de 2017 | <p>Investigador principal: Rupert Lanzenberger, Assoc.-Prof. PD Dr., Medical University of Vienna</p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257397</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---|--|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | <p>aprovechará la fMRI al inicio y después del tratamiento para cuantificar un efecto sobre la actividad cerebral y las métricas de la red funcional. Población del estudio Se inscribirán 80 pacientes con TRD, 40 de los cuales recibirán un protocolo de TBS y 40 el otro, durante un período de tratamiento de tres semanas. El estudio está diseñado como un ensayo clínico longitudinal, aleatorio y a doble ciego. Al inicio y después del tratamiento, los pacientes se someterán a pruebas psiquiátricas utilizando varias escalas de síntomas, como la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAMD-17), el Inventario de</p> | <p>< 2mg/d. Incumplimiento del protocolo del estudio o de las instrucciones del equipo investigador</p> | | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|--|---|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | <p>Depresión de Beck (BDI-II), el Inventario de Sintomatología Depresiva (IDS-C) y el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI). Los cambios en las puntuaciones del HAMD-17 se definen como criterio de valoración principal. Además, las exploraciones de RM antes y después del tratamiento incluirán secuencias de RM estructural y funcional, así como una secuencia de imágenes ponderadas por difusión (DWI). La conectividad funcional y las respuestas BOLD servirán como criterios de valoración primarios de imagen. Una visita de seguimiento a las 2 semanas y un examen final 4 semanas después</p> | | | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|--|---|-------------------------|--|
| | | del tratamiento dilucidarán la durabilidad de los efectos. | | | | |
| <i>Treatment of Major Depression by rTMS on Dorsolateral Prefrontal Cortex: Study of Underlying Mechanisms (DEPSTIM)</i> | NCT05121129 | Tratamiento de la Depresión Mayor mediante Estimulación Magnética Transcraneal Repetida en la Corteza Prefrontal: Estudio de los mecanismos subyacentes. El objetivo principal es demostrar que la remisión tras la rTMS de la CPFDL se produce a través de la activación de las proyecciones de la CPFDL a estas áreas subcorticales disfuncionales en el TDM. Con un diseño prospectivo y abierto, este estudio pretende evaluar el impacto de la rTMS de alta frecuencia (10 Hz) sobre la CPFDL izquierda en los | <p>Criterios de inclusión: Diagnóstico de MDD (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V [DSM-V] y (criterios de la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional [MINI], QIDS-C16\geq18). Diestro. Sin respuesta a un primer antidepresivo. Bajo AD \geq 6 semanas. Sin contraindicaciones para la rTMS y la RMN. Ausencia de comorbilidades adictivas. Ausencia de patologías neurológicas y/o somáticas severas progresivas (especialmente tumores, enfermedades neurodegenerativas). Pacientes internos o externos del Departamento de Psiquiatría de Adultos. Formulario de consentimiento informado firmado. Sujetos afiliados o beneficiarios de un régimen de seguridad social francés</p> <p>Criterios de exclusión: Sujetos menores de 35 años o mayores de 65 años. Tratados con más de 4 AD para el episodio actual. TEC o rTMS para el episodio actual. BZD o antiepilépticos (excepto pregabalina hasta 75 mg/d, zopiclona \leq7,5 mg/d). Zurdo. Sujeto bajo medida de protección o tutela de la justicia. Presencia de comorbilidades psiquiátricas. Sujeto beneficiario de un régimen de protección</p> | Los sujetos que sufren de MDD fueron asignados para iniciar el ensayo mediante 10 sesiones de HF-rTMS aplicadas en el DLPFC izquierdo. 10 sesiones activas de HF-rTMS (2 sesiones/día durante 5 días, 30 minutos cada una, 10 Hz, 120% de umbral motor) | 16 de noviembre de 2021 | <p>Investigador principal: Emmanuel HAFFEN, <i>Professor. Centre Hospitalier Universitaire de Besancon</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05121129</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|--|--|---|----------------------|---|
| | | mecanismos neuronales de los adultos que padecen TDM. Los sujetos serán sometidos a 10 sesiones de estimulación rTMS durante cinco días consecutivos (2 sesiones de 30 minutos/día). La intensidad de la corriente será de 10 Hz, 120% del umbral motor en reposo, colocada sobre la DLPFC izquierda. Las medidas basales se compararán con las obtenidas inmediatamente después del final de las sesiones (Día 5 (D5): efectos a corto plazo con análisis de HR-EEG), y 30 días (D30) después (efectos a largo plazo con análisis de MRI) | judicial. Sujeto poco colaborador o poco cooperador declarado por el investigador. Sujeto no cubierto por la seguridad social. Mujer embarazada. Sujeto en periodo de exclusión de otro estudio o previsto en el "Fichero Nacional de Voluntarios" | | | |
| <i>Psychostimulant Augmentation of Repetitive TMS for the Treatment of</i> | NCT04509102 | Aumento psicoestimulante de la EMT repetitiva (rTMS) para el | Criterios de inclusión: Todos los sujetos tendrán entre 18 y 65 años y cumplirán los criterios del DSM-V para un episodio actual de trastorno depresivo mayor. Cumplen los | Intervención: Los sujetos asignados al azar a Adderall tomarán un | 11 de agosto de 2020 | Investigador principal: Scott A. Wilke, MD, <i>Principal Investigator</i> , |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|--------|---|--|--|-----------------|--|
| <p><i>Major Depressive Disorder (Stimulant-rTMS)</i></p> | | <p>tratamiento del trastorno depresivo mayor: Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. Este estudio analiza los efectos de Adderall de liberación prolongada (XR) en sujetos que reciben terapia de estimulación cerebral para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor. Los sujetos serán asignados por azar al grupo activo o al grupo placebo. Al grupo activo se le pedirá que tome un comprimido de 15 mg una vez al día de Adderall XR (anfetamina) y al grupo placebo se le pedirá que tome un comprimido/cápsula de apariencia idéntica, un comprimido por vía oral diariamente. La</p> | <p>criterios de resistencia al tratamiento, definidos por la falta de respuesta a dos ensayos previos de antidepresivos con una dosis y duración adecuadas. Los participantes pueden utilizar cualquier medicación psicotrópica que no sean psicoestimulantes o benzodiacepinas, y pueden continuar con estas medicaciones durante el estudio. El psiquiatra tratante externo debe estar de acuerdo en que la inscripción en el estudio es segura y aceptable para el sujeto</p> <p>Criterios de exclusión: Incapacidad para dar el consentimiento informado. Diagnóstico de por vida de trastorno afectivo bipolar. Diagnóstico de por vida de trastorno depresivo mayor con características psicóticas, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o cualquier otro trastorno psicótico. Antecedentes de síntomas psicóticos. Diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias a lo largo de la vida. Antecedentes de uso indebido o abuso de estimulantes. Abuso activo de sustancias. Ansiedad, tensión o agitación de suficiente gravedad como para dificultar la tolerancia de los sujetos a los psicoestimulantes y/o al tratamiento con rTMS de 10 Hz. Uso actual de medicamentos psicoestimulantes. Uso actual de benzodiacepinas. Uso actual de un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) o uso de un IMAO en las últimas</p> | <p>comprimido/cápsula por vía oral diariamente. Los sujetos asignados al azar a Adderall XR iniciarán el tratamiento con 15 mg diarios (un comprimido de 15 mg cada mañana) durante 21 días</p> <p>Comparador: Los sujetos asignados al azar al placebo tomarán un comprimido/cápsula de aspecto idéntico y, para mantener el cegamiento, también tomarán un comprimido por vía oral diariamente. La sustancia placebo será azúcar. Los sujetos asignados al azar al placebo tomarán un comprimido/cápsula de apariencia idéntica y, para mantener el cegamiento, también tomarán un</p> | | <p><i>University of California, Los Angeles</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509102</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|---|--|--------------------|---|
| | | <p>tableta de placebo no tiene ingredientes activos y no tiene ningún efecto en el cuerpo o la mente. A excepción del fármaco del estudio, todas las demás actividades del estudio entre ambos grupos serán idénticas. Los sujetos utilizarán el fármaco de estudio asignado dos semanas antes de la terapia y durante los primeros 10 tratamientos de la misma. Se requerirá un total de siete visitas para el cribado, la asignación del fármaco y la realización de las evaluaciones del estado de ánimo. Este estudio inscribirá a un total de 30 sujetos</p> | <p>dos semanas. Antecedentes de hipersensibilidad a Adderall XR. Antecedentes de intolerancia a cualquier medicamento psicoestimulante. Embarazo, lactancia o planes de embarazo durante el periodo del estudio. Glaucoma. Presencia de tics motores o antecedentes familiares de trastornos de tics. Enfermedad cardiovascular sintomática, incluyendo hipertensión, enfermedad arterial coronaria, arteriosclerosis, cardiomiopatía o arritmia. Hipertiroidismo. Anomalías cardíacas estructurales. Antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca en un familiar de primer grado. Antecedentes de epilepsia o convulsiones. Antecedentes de ictus. Antecedentes de tumor cerebral. Presencia de cualquier metal en la cabeza. Presencia de marcapasos o dispositivos médicos implantados cerca del lugar de la estimulación magnética</p> | <p>comprimido por vía oral diariamente. La sustancia placebo será azúcar durante 21 días</p> | | |
| <i>Treatment of Major Depressive Disorder With</i> | NCT04392947 | Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor con | Criterios de inclusión: Depresión unipolar moderada o grave diagnosticada según los criterios del Manual diagnóstico y | Intervención: iTBS/cTBS combinada. | 19 de mayo de 2020 | Investigador principal: Christian Plewnia, Prof., MD. |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|--------|--|--|---|-----------------|--|
| <i>Bilateral Theta Burst Stimulation (TBS-D)</i> | | Estimulación Bilateral <i>Theta Burst</i> . Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por simulacro. El objetivo es proporcionar pruebas de la eficacia de la TBS en el tratamiento de pacientes con depresión mayor. Habrá una comparación directa entre la combinación de cTBS/iTBS y la TBS simulada. En total, 236 pacientes con depresión mayor serán asignados al azar a la TBS activa o a la TBS simulada en una proporción de 1:1. Los paradigmas de estimulación previstos se aplicarán como terapia complementaria al tratamiento estándar (medicación antidepresiva y/o | estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5). La duración del episodio actual debe ser ≥ 6 semanas y ≤ 2 años. HDRS17 ≥ 18 . Resistencia al tratamiento de leve a moderada según el Formulario de Historia de Tratamiento Antidepresivo [ATHF-SF]. La resistencia al tratamiento se define como el hecho de haber fracasado al menos uno pero no más de tres tratamientos antidepresivos adecuados en este episodio. Medicación antidepresiva estable 4 semanas antes del tratamiento o ningún tratamiento antidepresivo. Ningún otro trastorno psiquiátrico relevante del eje I y/o del eje II, excepto los trastornos de ansiedad (según el DSM-5 y el SCID-5-PD). Sin síntomas psicóticos comórbidos. Capacidad de dar el consentimiento Criterios de exclusión: Suicidio agudo (puntuación del ítem 10 de la MADRS > 4). Medicamentos antiépilépticos y/o benzodiacepinas correspondientes a > 1 mg de lorazepam / día. Antecedentes de cirugía cerebral, malformación o neoplasia cerebral significativa y clínicamente relevante, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, demencia u otro trastorno neurodegenerativo. Antecedentes de convulsiones. Tratamiento previo con rTMS. Historial de vida de no respuesta a una terapia electroconvulsiva adecuada (un mínimo de ocho tratamientos). Estimulación | Estimulación combinada de ráfagas <i>theta</i> (TBS) de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (TBS intermitente, iTBS) y derecha (TBS continua, cTBS) (dIPFC; F3 y F4 según el sistema EEG10/20). Cada sesión de estimulación comprenderá 2 trenes de 600 estímulos cada uno aplicados en ráfagas de tres pulsos a 50 Hz dados cada 200 ms. La iTBS se aplicará 20 veces durante 2 s cada 10 s. En la misma sesión, la estimulación con la cTBS se aplicará de forma continua durante 40 s. La intensidad de la iTBS/cTBS se estandarizará al 80 % del umbral motor en reposo (rMT). | | <i>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tuebingen</i> Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392947 Plewnia C, Brendel B, Schwippel T, Nieratschker V, Ethofer T, Kammer T, Padberg F, Martus P, Fallgatter AJ. Treatment of major depressive disorder with bilateral theta burst stimulation: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial (TBS-D). <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.</i> 2021 Oct;271(7):1231-1243. doi: 10.1007/s00406-021-01280-w. Epub 2021 Jun 19. |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|--|---|---|-----------------|--------------------------|
| | | <p>psicoterapia). Los pacientes recibirán 30 sesiones de estimulación en un período de tratamiento de 6 semanas (una sesión diaria de lunes a viernes). Las evaluaciones de seguimiento están programadas 1 y 3 meses después del final del período de tratamiento</p> | <p>cerebral profunda. Marcapasos cardíaco, implante intracraneal o metal en el cráneo. Dependencia o abuso de sustancias en los últimos 3 meses (a excepción del tabaco). Comorbilidad somática grave a juicio del médico del estudio. Embarazo</p> | <p>Además, los pacientes reciben una coestimulación eléctrica en la frente. Un electrodo se fija en la FZ y el segundo se fija en la frente izquierda (iTBS) o en la frente derecha (cTBS), alineado de forma rectangular con el borde superior del electrodo de la FZ con una distancia de 0,5 cm. La intensidad de la coestimulación se aplica con el 50% de la intensidad del TBS.</p> <p>Dispositivo: MagVenture Coil Cool B70 A/P</p> <p>Comparador: Estimulación simulada. La configuración es idéntica a la combinación de iTBS/cTBS activa, pero la TBS no se</p> | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|--|--|--|--------------------|---|
| | | | | administra activamente | | |
| <i>High-frequency vs. Low-frequency vs. Sham DMPFC-rTMS for Major Depression</i> | NCT02702154 | Un estudio aleatorizado controlado con simulacros de estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta y baja frecuencia de la corteza prefrontal dorsomedial en el trastorno depresivo mayor. Este ensayo comparará la eficacia y la tolerabilidad de la estimulación magnética transcraneal repetitiva de 20 Hz frente a la de 1 Hz frente a la simulada, dirigida a la corteza prefrontal dorsomedial, administrada dos veces al día durante 15 días, en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor. El ensayo incluirá medidas de | <p>Criterios de inclusión: Voluntario y competente para consentir el tratamiento. Diagnóstico confirmado por MINI de MDD. Paciente externo. Entre 18 y 65 años. No haber conseguido una respuesta clínica a al menos un tratamiento farmacológico o conductual en el episodio actual. No haber aumentado o iniciado ninguna medicación psicotrópica en las últimas 4 semanas antes del cribado. Debe cumplir con el programa de evaluación e intervención del estudio. Aprobar el Cuestionario de Evaluación de Seguridad de la EMT</p> <p>Criterios de exclusión: Tener una enfermedad médica inestable concomitante, un marcapasos cardíaco o una bomba médica implantada. Tener una intención suicida activa. Estar embarazada. Tener un diagnóstico MINI de por vida de trastorno bipolar I o II, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme, trastorno delirante, o síntomas psicóticos actuales. Tener un diagnóstico MINI de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático (actual o en el último año), trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico), o</p> | <p>Intervención 1: rTMS de alta frecuencia. Estimulación magnética transcraneal repetitiva de 20 Hz en la corteza prefrontal dorsomedial, dos veces al día, 5 días a la semana durante 3 semanas. Magventure Cool DB80 Active/Placebo Coil</p> <p>Intervención 2: rTMS de baja frecuencia. Estimulación magnética transcraneal repetitiva de 1 Hz en la corteza prefrontal dorsomedial, dos veces al día, 5 días a la semana durante 3 semanas. Magventure Cool DB80 Active/Placebo Coil</p> | 8 de marzo de 2016 | <p>Investigador principal: Jonathan Downar, MD PhD. <i>University Health Network</i>, Toronto</p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702154</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|---|---------------------|---|---|--|---------------------|--|
| | | resonancia magnética estructural y funcional, EEG y medidas conductuales obtenidas antes, durante y después del tratamiento | distimia evaluada por un investigador del estudio como primaria y causante de un mayor deterioro que el trastorno mental. Haber recibido rTMS para cualquier indicación previa debido al compromiso potencial del cegamiento del sujeto | Comparador: Estimulación magnética transcraneal repetitiva simulada en la corteza prefrontal dorsomedial, dos veces al día, 5 días a la semana durante 3 semanas | | |
| <i>Accelerated Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression</i> | ACTRN12616000443493 | Se trata de un ensayo de control aleatorio a ciegas en el que los participantes recibirán o bien estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) activa diaria (20 tratamientos durante 4 semanas) o bien estimulación acelerada Theta Burst activa (3 tratamientos diarios en 7 días de tratamiento durante 4 semanas). El participante y el tratante conocerán la | <p>Criterios de inclusión: Diagnóstico DSM-IV de Trastorno Depresivo Mayor (MINI). Puntuación HAMD de > 20 (depresión moderada - grave). No haber aumentado o iniciado un nuevo tratamiento antidepresivo en las 4 semanas anteriores al cribado. Tienen depresión resistente al tratamiento (estadio II de la clasificación de Thase y Rush). No haber aumentado o iniciado un nuevo tratamiento antidepresivo en las cuatro semanas anteriores al cribado</p> <p>Criterios de exclusión: Condición médica inestable, trastorno neurológico, historia de trastorno convulsivo, embarazo o lactancia. Metal en la cabeza, excepto en la boca, que pueda interferir con el campo magnético. Diagnóstico actual del DSM-IV de trastorno por abuso o dependencia de sustancias, un diagnóstico de trastorno de la personalidad u otro trastorno del Eje 1</p> | <p>Intervención 1: En la rTMS, la estimulación se produce a 10 Hz, cada tren de pulsos dura 4 segundos y hay un intervalo entre trenes de 15 segundos. Hay 75 trenes de estimulación y cada tratamiento dura aproximadamente 24 minutos</p> <p>Intervención 2: La TBS se proporcionará en forma de ráfagas de 3 pulsos de 50 Hz aplicados a 5 Hz (es decir, ráfagas de 50 Hz de 3 pulsos</p> | 29 de marzo de 2016 | <p>Investigador principal: Professor Paul Fitzgerald. <i>Monash University Central Clinical School</i></p> <p>Más información: https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12616000443493</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|-------------------------------------|-------------|---|---|---|----------------------|--|
| | | condición del tratamiento, pero la persona que realice las revisiones semanales no conocerá el grupo de tratamiento del paciente. También se pedirá a los participantes que envíen una muestra de saliva para el análisis genético de posibles predictores de la respuesta a la EMT. Tanto el tratamiento de rTMS como el de TBS implican la aplicación de estimulación magnética en el córtex dorso-lateral-prefrontal izquierdo (DLPFC). Durante el tratamiento, los pacientes estarán reclinados en una silla cómoda y estarán alerta y despiertos | | administrados cada 200 mseg). Se trata de un tren de TBS de 2 segundos seguido de un descanso de 8 segundos, con una duración total de 190 segundos | | |
| <i>Efficacy of TBS in Treatment</i> | NCT04998773 | Eficacia de un protocolo de tratamiento intensivo | Criterios de inclusión: Diagnóstico de episodio depresivo mayor o fase depresiva en el trastorno bipolar Criterios DSM-5. | Intervención 1: 32 pacientes, estimulación TBS | 10 de agosto de 2021 | Investigadora principal: Pilar Sierra Sanmiguel, |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|--|--|---|-----------------|--|
| <i>Resistant Depression</i> | | y espaciado de estimulación magnética transcraneal Theta Burst en la depresión resistente al tratamiento: un ensayo clínico aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo. La investigación actual en TBS tiene como objetivo diseñar protocolos de tratamiento intensivos para lograr respuestas más tempranas y mayores tasas de eficacia. Sin embargo, la implementación de la TBS en el Servicio Nacional de Salud Pública requiere de protocolos costo-efectivos que aseguren y faciliten la adherencia de los pacientes al tratamiento. El objetivo de este ensayo es comparar | Gravedad moderada (>14 puntos en la HDRS). 2 fracasos antidepressivos o fracaso en las estrategias de mejora en el caso de la depresión bipolar. Sin cambios de tratamiento 3 semanas antes del inicio del tratamiento con EMT. Capacidad para firmar el consentimiento informado Criterios de exclusión: Cualquier comorbilidad psiquiátrica en el eje I o II. Episodio depresivo con rasgos psicóticos. Distimia. Tratamiento con TEC en el episodio depresivo actual. Multirresistencia (> 6 ensayos de estrategias terapéuticas). Riesgo de suicidio evaluado antes de cada sesión. Pacientes que faltaron a 2 sesiones de EMT seguidas. Comorbilidades neurológicas (epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos neurocognitivos). Contraindicaciones para la EMT: embarazo, implantes metálicos cervicales o craneales | activa bilateral, Recibirán un protocolo intensivo-espacial TBS intermitente en DLPFC izquierdo y TBS continuo en DLPFC derecho Intervención 2: 32 pacientes, estimulación activa de TBS en el DLPFC izquierdo. Recibirán un protocolo intensivo-espaciado de TBS intermitente en la DLPFC izquierda y TBS continua simulada en la DLPFC derecha Comparador: 32 pacientes, estimulación TBS simulada bilateral. Recibirán un protocolo intensivo-espaciado de TBS simulada intermitente en el DLPFC izquierdo y TBS | | <i>Principal Investigator, Leader of Mental Health Investigation Group,</i> Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04998773 |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|---------------------|---|--|---|---------------------|---|
| | | la eficacia de un protocolo bilateral intensivo y espaciado de TBS con uno unilateral y con estimulación simulada | | simulada continua en el DLPFCC derecho | | |
| <i>Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment Of Depression</i> | ACTRN12613000044729 | Un ensayo clínico aleatorio sobre el efecto de la estimulación magnética transcraneal repetitiva acelerada en el tratamiento de la depresión. La EMT se administrará con un estimulador magnético Medtronic Magpro30 utilizando una bobina en forma de ocho de 70 mm. Antes de comenzar el tratamiento de rTMS, se utilizará la EMT de un solo pulso para medir los umbrales motores en reposo (RMT) para el abductor pollicis brevis (APB) bilateralmente en todos los sujetos | <p>Criterios de inclusión: Edad entre 18 y 75 años. Tener un diagnóstico DSM-IV de un episodio depresivo mayor. Tener depresión resistente al tratamiento en el estadio II de la clasificación de Thase y Rush. Tener una Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton de > 20 (depresión moderada-grave). No haber aumentado o iniciado un nuevo tratamiento antidepresivo (u otro psicoactivo) en las cuatro semanas anteriores al cribado</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes que tengan una(s) condición(es) médica(s) inestable(s), un trastorno neurológico o cualquier historia de un trastorno convulsivo o que estén actualmente embarazadas o en periodo de lactancia o que sean conductores profesionales. Tener un diagnóstico actual del DSM-IV de trastorno por abuso o dependencia de sustancias, un diagnóstico de trastorno de la personalidad (SCID II) u otro trastorno del eje 1</p> | Intervención 1: Tres sesiones de tratamiento diarias durante tres días consecutivos en la primera semana, dos días en la segunda semana y un día en la tercera semana (un total de 18 tratamientos). Las tres sesiones de tratamiento proporcionarán 83, 83 y 84 trenes, respectivamente, de rTMS de 10 Hz en el DLPFC izquierdo. Se aplicarán trenes de 4,5 segundos al 120% del umbral motor en reposo con un intervalo de 15 segundos entre trenes, cada sesión durará | 14 de enero de 2013 | <p>Investigador principal: Prof Paul Fitzgerald</p> <p>Más información: https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613000044729</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|---|-------------|---|--|--|---------------------|--|
| | | utilizando métodos estándar publicados | | <p>aproximadamente 27 minutos (10.500 pulsos por día en las tres sesiones)</p> <p>Intervención 2: Sesiones diarias de tratamiento en días laborables durante cuatro semanas consecutivas (un total de 20 tratamientos). En cada sesión de tratamiento se aplicarán 75 trenes de rTMS de 10 Hz en el DLPFC izquierdo. Se aplicarán trenes de 4,5 segundos al 120% del umbral motor en reposo con un intervalo de 10 segundos entre trenes (3150 pulsos por sesión durante 24 minutos)</p> | | |
| <i>Transcranial Magnetic Stimulation vs. Theta Burst Stimulation in</i> | NCT04497350 | Se trata de un ensayo clínico ciego, aleatorizado y en un solo lugar que compara la eficacia de la estimulación | Criterios de inclusión: Diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Puntuación superior a 13 en el Inventario de Depresión de Beck. Falta de remisión con 3 antidepresivos. Al menos 18 años. Debe | Intervención 1: Estimulación magnética transcraneal. Todos los pacientes deben someterse a una | 4 de agosto de 2020 | Investigador principal: Sheldon E Jordan, M.D. <i>Neurological Associates of West Los Angeles</i> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|----------------------------------|--------|---|---|---|-----------------|--|
| <i>Major Depressive Disorder</i> | | magnética transcraneal (EMT) y la estimulación intermitente de ráfagas <i>theta</i> (iTBS) en sujetos con depresión refractaria al tratamiento (trMDD). El estudio reclutará a 30 sujetos, todos ellos con depresión refractaria al tratamiento (trMDD). La mitad de los sujetos serán asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con EMT, mientras que la otra mitad será asignada al grupo de tratamiento con iTBS. La proporción de aleatorización será de 1:1 | <p>estar dispuesto a cumplir el protocolo del estudio. Dominio del inglés</p> <p>Criterios de exclusión: Deterioro hepático. Citopenia significativa. Trombosis arterial cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica. Enfermedad terminal avanzada. Cualquier cáncer activo o quimioterapia. Enfermedad de la médula ósea. Enfermedades neurodegenerativas. Trastornos mieloproliferativos. Enfermedad de células falciformes. Sujetos con erupciones en el cuero cabelludo o heridas abiertas en el mismo. Mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén amamantando. Sujetos incapaces de dar su consentimiento informado o en categorías vulnerables, como los presos. Sujetos que no puedan tumbarse sin un movimiento excesivo. Cirugía o trabajo dental reciente en los 3 meses anteriores al procedimiento programado. No dominan el inglés. Estadios avanzados de cualquier enfermedad terminal o cualquier cáncer activo que requiera quimioterapia. Antecedentes de epilepsia o convulsiones, o antecedentes de las mismas en un familiar de primer grado. Riesgo elevado de convulsiones por cualquier motivo. Stents en el cuello o en el cerebro. Clips o espirales para aneurismas. Dispositivos/objetos metálicos en la cabeza o cerca de ella. Implantes metálicos cerca</p> | <p>resonancia magnética avanzada del cerebro que incluye un T1 estructural, mediciones de volumen de varias regiones del cerebro, ASL y secuencias BOLD. Los pacientes también se someterán a una tarea en el escáner diseñada para activar regiones neurofuncionales clave de interés. Se administrarán 5.000 pulsos (120-140% MT, temperatura continua de 24C) por sesión. Los pacientes tendrán una sesión de EMT al día, cinco días a la semana, hasta que se complete el tratamiento (aproximadamente cuatro semanas)</p> <p>Intervención 2: Estimulación de ráfagas <i>Theta</i>. Todos</p> | | Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497350 |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---------------------|---|--|-----------------|--------------------------|
| | | | de las orejas y los ojos. Tatuajes faciales con tinta metálica o sensible al magnetismo. Condiciones psiquiátricas comórbidas | los pacientes deben someterse a una resonancia magnética avanzada del cerebro que incluya un T1 estructural, mediciones de volumen de varias regiones del cerebro, ASL y secuencias BOLD. Los pacientes también se someterán a una tarea en el escáner diseñada para activar regiones neurofuncionales clave de interés. Una sesión de iTBS suministrará 1.800 pulsos (120-140% MT, temperatura continua de 22°C) durante un periodo de 9 minutos-40 segundos. El período mínimo de descanso entre las sesiones de iTBS es de 25 minutos | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|--|--|--|---------------------|--|
| <i>A Clinical Trial for the Treatment of Depression With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)</i> | NCT01909232 | Un ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado por simulacro de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) de múltiples bobinas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. El propósito de este estudio es determinar si el dispositivo Cervel Neurotech rTMS es seguro y eficaz en el tratamiento de la depresión en personas que no mejoran con medicamentos antidepresivos o no pueden tomarlos | <p>Criterios de inclusión: Trastorno depresivo mayor (TDM) actual. Resistencia o intolerancia a la medicación antidepresiva en el episodio depresivo actual, o intolerancia a la medicación antidepresiva en un episodio depresivo anterior. Estar en un régimen psicotrópico estable antes de la selección y estar dispuesto a mantener el régimen actual y la dosis durante la duración del estudio. Peso inferior a 350 libras</p> <p>Criterios de exclusión: Episodio actual de trastorno depresivo mayor de más de tres años. Trastorno convulsivo. Antecedentes de lesión cerebral, accidente cerebrovascular o enfermedad activa del sistema nervioso central. Marcapasos cardíaco, dispositivo implantado (estimulación cerebral profunda) o metal en el cerebro, en la médula espinal cervical o en la médula espinal torácica superior, a menos que se considere seguro por RMN. Intento o plan suicida activo. Otro trastorno psiquiátrico significativo. Dependencia o abuso de alcohol o sustancias. Tratamiento previo con estimulación magnética transcraneal. No haber remitido clínicamente a un ensayo adecuado de terapia electroconvulsiva o estimulación del nervio vago. Si es mujer, está embarazada o en período de lactancia o tiene previsto</p> | <p>Intervención: Tratamiento con rTMS activa Estimulador magnético transcraneal activo Cervel Neurotech Multi-Coil</p> <p>Dispositivo: Estimulador magnético transcraneal activo Cervel Neurotech Multi-Coil El estimulador magnético transcraneal multibobina Cervel Neurotech es un dispositivo de estimulación transcraneal repetitiva (rTMS) en fase de investigación. En el grupo activo, la potencia magnética se suministra al sujeto a través de las bobinas</p> | 26 de julio de 2013 | <p>Investigadora principal: Beth Stannard. <i>Cervel Neurotech</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01909232</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|---|-------------|---|--|--|--------------------|--|
| | | | quedarse embarazada en los próximos tres meses | Comparador: Tratamiento simulado de rTMS Estimulador magnético transcraneal Cerevel Neurotech Multi-Coil inactivo | | |
| <i>A Randomized Sham-Controlled Study of H-Coil Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Late-Life Depression</i> | NCT01760681 | Estudio aleatorizado y controlado por simulación de la estimulación magnética transcraneal repetitiva con bobina H para la depresión tardía resistente al tratamiento. El propósito del estudio es explorar la eficacia y seguridad de la rTMS H-Coil en comparación con una rTMS H-Coil simulada en pacientes mayores con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. Los sujetos serán aleatorizados para recibir rTMS H1-Coil | Criterios de inclusión: Pacientes externos, voluntarios y competentes para consentir el tratamiento. Tener un diagnóstico de MDD, único o recurrente, confirmado por el DSM-IV mediante la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID)103. Tener entre 60 y 85 años. No han conseguido una respuesta clínica a una dosis adecuada de un antidepresivo, según la puntuación del Formulario de Historial de Tratamiento Antidepresivo (ATHF) de > 3 en el episodio actual 104, 105 O han sido incapaces de tolerar al menos 2 ensayos distintos de antidepresivos de dosis y duración inadecuadas (ATHF 1 ó 2). Tener una puntuación > 22 en la HDRS-24. No haber aumentado o iniciado ninguna medicación psicotrópica en las 4 semanas anteriores al cribado. Ser capaz de cumplir el programa de tratamiento. Aprobar el cuestionario de selección de seguridad de la EMT. Tener un funcionamiento tiroideo normal según los análisis de sangre previos al estudio | Intervención: H coil DTMS 20 tratamientos diarios de EMT profunda Comparador: estimulación inactiva, 20 tratamientos diarios de EMT profunda simulada | 4 de enero de 2013 | Investigador principal: Yechiel Levkovich, M.D. <i>Shalvata Mental Health Center</i> Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760681 |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---|---|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | <p>o rTMS H1-Coil simulada. La fase de tratamiento agudo durará cuatro semanas. El tratamiento se administrará diariamente, 5 días por semana (es decir, 20 tratamientos). Los síntomas depresivos se evaluarán mediante la HDRS-24. Si los sujetos alcanzan los criterios de resultado primarios predefinidos de remisión (puntuación de la HDRS-24 < 10 y reducción del 60% de los síntomas), continuarán con el tratamiento dos veces por semana durante dos semanas más para garantizar la durabilidad de la remisión. Los sujetos que no alcancen la remisión saldrán del estudio tras la fase de tratamiento agudo</p> | <p>Criterios de exclusión: Tener un historial de dependencia o abuso de sustancias DSM-IV en los últimos 3 meses. Tener una enfermedad médica inestable concomitante, un marcapasos cardíaco o una bomba de medicación implantada. Tener tendencias suicidas agudas. Estar embarazada. Tener un diagnóstico de la SCID de por vida de trastorno bipolar I o II, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o síntomas psicóticos actuales. Tener un diagnóstico de la SCID de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático (actual o en el último año), trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico) evaluado por un investigador del estudio como primario y causante de un deterioro mayor que el MDD. Tener un diagnóstico de la SCID de cualquier trastorno de la personalidad y evaluado por un investigador del estudio como primario y causante de un deterioro mayor que el TDM. Tener una presunta o probable demencia, definida por un Mini Examen del Estado Mental (MMSE) < 26 y evidencia clínica de demencia. Los pacientes descartados por posible demencia serán remitidos a la clínica local de memoria para que se les evalúe y se aclare la presencia o ausencia de demencia. Haber fallado un curso de TEC dentro del episodio depresivo</p> | | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---|--|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | de cuatro semanas. No se romperá el ciego a los sujetos hasta la finalización del estudio | actúa. Haber recibido rTMS por cualquier indicación anterior debido al compromiso potencial del cegamiento del sujeto. Tener cualquier trastorno o insulto neurológico significativo, incluyendo, pero sin limitarse a: cualquier condición que pueda estar asociada con un aumento de la presión intracraneal, lesión cerebral que ocupe espacio, cualquier historia de convulsiones excepto las inducidas terapéuticamente por la TEC, aneurisma cerebral, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis múltiple, traumatismo craneal significativo con pérdida de conciencia durante más de 5 minutos o igual. Tomar una dosis de Bupropion superior a 300 mg al día. Tener un implante intracraneal (por ejemplo, clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares o electrodos) o cualquier otro objeto metálico dentro o cerca de la cabeza, excluyendo la boca, que no pueda retirarse con seguridad. Si participa en psicoterapia, debe haber estado en tratamiento estable durante al menos 3 meses antes de entrar en el estudio, sin previsión de cambio en la frecuencia de las sesiones terapéuticas, o el enfoque terapéutico durante la duración del estudio. Anormalidad de laboratorio clínicamente significativa, a juicio del investigador. Tomar actualmente (o en las últimas 4 semanas) más de 2 mg de lorazepam al día (o su equivalente) o cualquier dosis de un anticonvulsivo debido | | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|--|---|---------------------|--|
| | | | a la posibilidad de limitar la eficacia de la rTMS. Incapacidad para comunicarse. Discapacidad sensorial clínicamente significativa no corregible (es decir, no puede oír lo suficientemente bien como para cooperar con la entrevista) | | | |
| <i>NeuroQore rTMS (Monophasic vs. Biphasic) for Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Pilot Trial</i> | NCT02667041 | Estudio clínico aleatorizado, doble ciego con 20 participantes. La práctica actual recomendada de la rTMS implica la administración de una forma de onda de estímulo bifásica; sin embargo, un método novedoso que utiliza pulsos monofásicos puede resultar más eficaz para el tratamiento de la depresión. El presente estudio pretende determinar el efecto de la rTMS monofásica en comparación con la rTMS bifásica sobre el procesamiento cognitivo en pacientes con TDM mediante registros | <p>Criterios de inclusión: Pacientes externos, voluntarios y competentes para consentir el tratamiento. Tener un diagnóstico confirmado del DSM-IV de trastorno depresivo mayor unipolar. Hombres o mujeres. Tener entre 18 y 75 años. No han logrado una respuesta clínica a una dosis adecuada de un antidepresivo en el episodio actual o no han podido tolerar al menos 2 ensayos distintos de antidepresivos de dosis y duración inadecuadas. Tener una puntuación > 22 en el MADRS. No haber aumentado o iniciado ninguna medicación psicotrópica en las 4 semanas anteriores al cribado. Poder cumplir con el programa de tratamiento. Superar el cuestionario de detección de seguridad de la EMT. Tener un funcionamiento normal de la tiroides según los análisis de sangre previos al estudio</p> <p>Criterios de exclusión: Tener un historial de dependencia o abuso de sustancias en los últimos 3 meses o un uso actual de sustancias según lo indicado por un análisis de drogas en orina positivo, tener una enfermedad médica inestable</p> | <p>Intervención 1: rTMS monofásica. <i>NeuroQore rTMS Device</i></p> <p>Intervención 2: rTMS bifásica. <i>NeuroQore rTMS Device</i></p> | 28 de enero de 2016 | <p>Investigador principal: Dr. Verner Knott, <i>Neuroelectrophysiology and Cognitive Research Laboratory, Director, University of Ottawa</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667041</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---|--|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | <p>electrofisiológicos del cerebro tomados antes y después de 6 semanas de estimulación. Además, el estudio pretende investigar varios marcadores biológicos vinculados a la respuesta clínica de la rTMS; estos marcadores cerebrales ayudarán a personalizar el tratamiento de los individuos que padecen TME</p> | <p>concomitante, un marcapasos cardíaco o una bomba de medicación implantada. Tener una intención suicida activa. Estar embarazada. Tener un diagnóstico de por vida del DSM-IV de trastorno bipolar I o II, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o síntomas psicóticos actuales. Tener un diagnóstico del DSM-IV de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático (actual o en el último año), trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico), o distimia, o trastorno de la personalidad, evaluado por un investigador del estudio como primario y causante de un mayor deterioro que el TDM. Haber fracasado en un curso de TEC en el episodio actual o en un episodio anterior. Haber recibido rTMS para cualquier indicación anterior debido al compromiso potencial del cegamiento del sujeto. Tener cualquier trastorno o insulto neurológico significativo, incluyendo, pero sin limitarse a: cualquier condición que pueda estar asociada con un aumento de la presión intracraneal, lesión cerebral que ocupe espacio, cualquier historial de convulsiones, excepto las inducidas terapéuticamente por la TEC, aneurisma cerebral, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis múltiple, traumatismo craneoencefálico significativo con pérdida de conciencia durante más o</p> | | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|---|-------------|--|---|--|---------------------|---|
| | | | <p>menos 5 minutos. Tener un implante intracraneal (por ejemplo, clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares o electrodos) o cualquier otro objeto metálico dentro o cerca de la cabeza, excluyendo la boca, que no pueda retirarse con seguridad. Si participa en psicoterapia, debe haber estado en tratamiento estable durante al menos 3 meses antes de entrar en el estudio, sin previsión de cambio en la frecuencia de las sesiones terapéuticas, o el enfoque terapéutico durante la duración del estudio. Anormalidad de laboratorio clínicamente significativa, a juicio del investigador. Tomar actualmente (o en las últimas 4 semanas) más de 2 mg de lorazepam al día (o su equivalente) o cualquier dosis de un anticonvulsivo debido a la posibilidad de limitar la eficacia de la rTMS. Deterioro sensorial clínicamente significativo no corregible (es decir, no puede oír lo suficientemente bien como para cooperar con la entrevista). Fracaso de 3 o más ensayos adecuados de medicamentos de diferentes clasificaciones farmacológicas en el episodio actual</p> | | | |
| <i>rTMS With and Without iCBT For the Treatment of Resistant Depression (TRD)</i> | NCT04239651 | Ensayo controlado aleatorio prospectivo de dos brazos. 100 pacientes diagnosticados con depresión resistente | Criterios de inclusión: Edad de 21 a 60 años. Ppadecer un episodio depresivo mayor según los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM) 5 y haber fracasado en dos o más tratamientos antidepresivos estándar durante el episodio | Intervención 1: Inscripción en sesiones de rTMS solamente Todos los pacientes serán programados | 27 de enero de 2020 | Investigador principal: Vincent Agyapong, MD, Ph.D. <i>Edmonton Mental Health Clinic.</i> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|--|---|--|-----------------|--|
| | | <p>en una clínica de atención psiquiátrica en Edmonton, Alberta, Canadá, serán asignados al azar a una de dos condiciones: (1) inscripción en sesiones de rTMS solo (2) inscripción en las sesiones de rTMS más iCBT. Los pacientes de cada grupo completarán las medidas de evaluación (por ejemplo, recuperación, sintomatología general y resultados funcionales) al inicio, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses. La medida de resultado primaria sería los cambios en las puntuaciones de la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton. También se utilizarán los datos de utilización de los servicios por parte</p> | <p>actual. Puntuación de la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (17-HAM-D) de 21 o más. El participante puede estar tomando medicamentos psicotrópicos, incluyendo antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas y anticonvulsivos. Que sea capaz de dar su consentimiento informado y esté dispuesto a hacerlo</p> <p>Criterios de exclusión: Padecer un trastorno neurológico, incluidos los antecedentes de convulsiones, enfermedad cerebrovascular, tumores primarios o secundarios en el sistema nervioso central, accidente cerebrovascular, aneurisma cerebral o trastorno del movimiento, o cualquier antecedente de pérdida de conciencia a lo largo de la vida debido a un traumatismo craneal. Cualquier trastorno psicótico actual del Eje 1 (incluida la psicosis inducida por sustancias, el trastorno psicótico debido a una afección médica o la depresión mayor con rasgos psicóticos), según la definición de la MINI (Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional; Versión en inglés 7.0.0 para el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5); Copyright 1992---2014 Sheehan DV) en la visita de cribado. Cualquier trastorno psicótico del Eje 1 a lo largo de la vida (excluyendo la psicosis inducida por sustancias, o el trastorno psicótico debido a una condición médica),</p> | <p>para recibir 30 sesiones de tratamientos de rTMS a lo largo de un periodo de seis semanas, según lo predeterminado por la Red Clínica Estratégica para la Adicción y la Salud Mental de los Servicios de Salud de Alberta. La rTMS utiliza pulsos de campo magnético potentes (1,0-2,5 Tesla) y focalizados para inducir corrientes eléctricas en el tejido neuronal de forma no invasiva, mediante una bobina inductora colocada contra el cuero cabelludo</p> <p>Intervención 2: iCBT más rTMS. Los pacientes de la rTMS más iCBT del estudio recibirían ayuda para registrarse en el</p> | | <p>Edmonton, Alberta, Canada.</p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04239651</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---|--|---|-----------------|--------------------------|
| | | <p>del paciente y las medidas calificadas por el médico para medir el progreso del paciente. Los datos de los pacientes se analizarán con estadísticas descriptivas, medidas repetidas y análisis correlacionales</p> | <p>o según lo definido por el MINI en la visita de cribado. Cualquier trastorno de la personalidad del Eje II actual que pudiera interferir en la participación del estudio según lo determinado o que pudiera afectar a la cognición y a la capacidad de participar de forma significativa. Además de retraso mental identificado a través de la historia clínica o en opinión del investigador. Tener un trastorno amnésico actual, demencia o delirio según la Evaluación Cognitiva de Montreal de menos o igual a 16 o cualquier otra enfermedad neurológica o mental que pueda afectar a la cognición o a la capacidad de participar de forma significativa en la terapia cognitivo-conductual (TCC). Cualquier uso de sustancias ilícitas según lo determinado por un examen toxicológico positivo para drogas de abuso; o abuso o dependencia de alcohol y/o sustancias en los últimos 3 meses (90 días) según lo determinado por el MINI en la visita de selección. Antecedentes de tratamiento, incluido el tratamiento previo con TMS. Tener intención o plan de suicidio activo, definido por una respuesta positiva a las preguntas 4 y/o 5 de la Escala de Calificación de la Severidad del Suicidio de Columbia (CSSRS): Versión de cribado; o más de un intento de suicidio en la vida; o un intento de suicidio en los últimos doce meses; o en opinión del investigador, es probable que intente suicidarse en los próximos seis meses.</p> | <p>programa iCBT (Moodgym) y recibir información de acceso única. Se les ayudaría a participar en 12 sesiones de una hora de iCBT en la clínica antes de recibir los tratamientos de rTMS. Estas sesiones de iCBT en la clínica se programarían en intervalos de unos tres días (idealmente los martes y los jueves) para que los pacientes recibieran dos sesiones de iCBT cada semana. También se animaría a los pacientes a continuar con los tratamientos de iCBT por su cuenta en casa fuera de las sesiones impartidas en la clínica. Dispositivo de estimulación de rTMS. La rTMS utiliza pulsos de campo magnético potentes (1,0-2,5 Tesla) y</p> | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---------------------|---|---|-----------------|--------------------------|
| | | | <p>Participación en cualquier ensayo clínico de fármacos o dispositivos en las seis semanas (42 días) anteriores a la visita de cribado y/o participación en otro ensayo clínico durante la duración del estudio. Presencia de cualquier otra condición o circunstancia que, en opinión del investigador, tenga el potencial de impedir la finalización del estudio y/o de tener un efecto de confusión en las evaluaciones de los resultados</p> | <p>focalizados para inducir corrientes eléctricas en el tejido neural de forma no invasiva, a través de una bobina inductora colocada contra el cuero cabelludo. La terapia cognitivo-conductual administrada por Internet (iCBT)</p> <p>La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una forma de psicoterapia basada en la evidencia, estructurada, intensiva, limitada en el tiempo y centrada en los síntomas, recomendada para el tratamiento de la depresión mayor y los trastornos de ansiedad. La TCC administrada por Internet (iCBT) es una TCC estructurada que se administra por Internet</p> | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|---|--|-------------------|---|
| <i>Resting-state Functional Connectivity Throughout a Course of iTBS in Major Depression</i> | NCT03944213 | Estudio de casos-control, prospectivo con 60 participantes. Su objetivo es investigar los cambios en la conectividad funcional durante un curso de tratamiento de cuatro semanas con estimulación intermitente de ráfagas <i>theta</i> (iTBS) en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD). Para ello, siete escaneos semanales de RMf en estado de reposo (rs-fMRI) a 7 tesla (7T) precederán, acompañarán y seguirán el curso de tratamiento con iTBS. Mediante la obtención de varias muestras de los efectos moduladores del iTBS en las redes de conectividad funcional y las mediciones simultáneas de los síntomas depresivos, | <p>Criterios de inclusión: El participante es capaz de dar su consentimiento. Diagnóstico de trastorno depresivo mayor según los criterios del DSM-V. La duración del episodio actual es de al menos cuatro semanas y no más de cinco años. Durante el episodio actual, al menos un antidepresivo (de duración y dosis adecuadas) no fue eficaz O al menos dos antidepresivos fueron intolerables debido a los efectos secundarios</p> <p>Criterios de exclusión: El participante no cumple los requisitos para el tratamiento con iTBS según las directrices de seguridad. Cirugía cardíaca o neurológica, implantes activos, partes metálicas dentro del cuerpo, claustrofobia. Embarazo o lactancia. Enfermedad psiquiátrica, por ejemplo, abuso de sustancias, psicosis, trastorno bipolar, anorexia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de personalidad. Medicación antipsicótica no aprobada para el tratamiento de la depresión. Suicidio agudo. Condiciones relacionadas con el aumento de la presión intracraneal. Lesión cerebral o accidente cerebrovascular. Antecedentes de epilepsia en el paciente o en un familiar de primer grado. Aneurisma cerebral. Enfermedad neurológica (por ejemplo, demencia (puntuación inferior a 25 en el Mini Mental State Exam), enfermedad de Parkinson,</p> | Intervención: estimulación intermitente de ráfagas <i>theta</i> (iTBS) | 9 de mayo de 2019 | <p>Investigador principal: René Hurlmann, Prof. University Hospital, Bonn</p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944213</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|--|--|---|---------------------|--|
| | | será posible evaluar el curso temporal de los cambios en la conectividad a través de diferentes redes, y evaluar la relación global entre la modulación de la red y los efectos antidepresivos del tratamiento a lo largo del tiempo | corea de Huntington, esclerosis múltiple). Curso de terapia electroconvulsiva (TEC) en los últimos tres meses | | | |
| <i>Examining the Efficacy of Orbitofrontal Cortex rTMS for Depression (OFC-rTMS)</i> | NCT02797210 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con 32 participantes. Compara la eficacia de la EMT-FO activa e inhibidora con la EMT-FO simulada en la depresión mayor. El ensayo incluye medidas de resonancia magnética estructural y funcional, EEG y medidas conductuales obtenidas antes, durante y después del tratamiento | Criterios de inclusión: Pacientes externos, voluntarios y competentes para consentir el tratamiento. Tener un diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM), único o recurrente, confirmado por la Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI). Tener entre 18 y 65 años. No haber logrado una respuesta clínica a una dosis adecuada de un antidepresivo según una puntuación de > 3 en el Formulario de Historial de Tratamiento Antidepresivo (ATHF) actual. Tener una puntuación > 18 en el HAMD-17. No haber aumentado o iniciado ninguna medicación psicotrópica en las 4 semanas anteriores al cribado. Ser capaz de cumplir con el programa de tratamiento. Aprobar el cuestionario de seguridad para adultos de TMS (TASS). Tener un funcionamiento normal de la tiroides según los análisis de sangre previos al estudio | Intervención 1: Estimulación simulada y después activa. Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) simulada en la corteza orbitofrontal derecha, dos veces al día, 5 días a la semana durante 3 semanas, y luego rTMS activa en la corteza orbitofrontal derecha, dos veces al día, 5 días a la semana durante 3 semanas | 13 de junio de 2016 | Centro responsable: <i>University Health Network</i> , Toronto Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02797210 |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---------------------|--|--|-----------------|--------------------------|
| | | | <p>Criterios de exclusión: Tener un diagnóstico de dependencia o abuso de sustancias confirmado por el MINI-International Neuropsychiatric (MINI) en los últimos 3 meses. Tener una enfermedad médica inestable concomitante, un marcapasos cardíaco o una bomba de medicación implantada. Tener una intención suicida activa. Estar embarazada. Tener un diagnóstico de por vida en la Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) de trastorno bipolar I o II, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o síntomas psicóticos actuales. Tener un diagnóstico MINI de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático (actual o en el último año), trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico) o distimia, evaluado por un investigador del estudio como primario y causante de un mayor deterioro que el TDM. Tener un diagnóstico de cualquier trastorno de la personalidad, y evaluado por un investigador del estudio como primario y causante de un deterioro mayor que el TDM. Haber fracasado en un curso de terapia electroconvulsiva (TEC) en el episodio actual o en el anterior. Tener cualquier trastorno o insulto neurológico significativo, incluyendo, pero sin limitarse</p> | <p>Intervención 2: Estimulación activa y después simulada. Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) activa en el córtex orbitofrontal derecho, dos veces al día, 5 días a la semana durante 3 semanas, y luego rTMS simulada en el córtex orbitofrontal derecho, dos veces al día, 5 días a la semana durante 3 semanas</p> | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---------------------|--|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | | <p>a: cualquier condición que pueda estar asociada con un aumento de la presión intracraneal, lesión cerebral que ocupe espacio, cualquier historia de convulsiones, excepto las inducidas terapéuticamente por la TEC, aneurisma cerebral, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis múltiple, traumatismo craneal significativo con pérdida de conciencia durante más o menos 5 minutos. Tener un implante intracraneal (por ejemplo, clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares o electrodos) o cualquier otro objeto metálico dentro o cerca de la cabeza, excluyendo la boca, que no pueda retirarse con seguridad. Si participa en psicoterapia, debe haber estado en tratamiento estable durante al menos 3 meses antes de entrar en el estudio, sin previsión de cambio en la frecuencia de las sesiones terapéuticas, o el enfoque terapéutico durante la duración del estudio. Anormalidad de laboratorio clínicamente significativa, a juicio del investigador del estudio. Tomar actualmente (o en las últimas 4 semanas) más de 2 mg de lorazepam al día (o su equivalente) o cualquier dosis de un anticonvulsivo debido a la posibilidad de limitar la eficacia de la rTMS. Deterioro sensorial clínicamente significativo no corregible (es decir, no puede oír lo suficientemente bien como para cooperar con la entrevista)</p> | | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|---|---|---------------------|--|
| <i>Accelerated iTBS for Depression and Suicidality (RAPID)</i> | NCT04441008 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con 50 participantes. El objetivo general de este estudio es evaluar la viabilidad, la seguridad y la tolerabilidad de la aiTBS en dosis altas en pacientes psiquiátricos hospitalizados y ambulatorios con trastorno depresivo mayor unipolar no psicótico refractario al tratamiento, utilizando pacientes que reciben TEC como comparador activo. El desarrollo de una mejor comprensión de la viabilidad y la tolerabilidad de la adaptación de este tratamiento a una población de pacientes con enfermedades agudas podría suponer un gran avance para la toma | <p>Criterios de exclusión: Capacidad para dar el consentimiento informado. Disponibilidad para la duración del estudio y voluntad de cumplir con todos los procedimientos del estudio. Edad entre 18 y 90 años. Diagnóstico de trastorno depresivo mayor según los criterios del DSM-5. Se cree que los síntomas depresivos son causados principalmente por un episodio depresivo mayor y no por alguna otra enfermedad neurológica o psiquiátrica. Fracaso o intolerancia a al menos 2 tratamientos antidepresivos de diferentes clases terapéuticas (puede incluir un ensayo de psicoterapia o de neuroestimulación). Cumple los criterios de elegibilidad clínica para el tratamiento con TEC, incluyendo la optimización de cualquier condición médica y la realización de cualquier prueba médica o autorización según esté clínicamente indicado. Capacidad para consentir voluntariamente el tratamiento. Puntuación de al menos 2 en el ítem 10 del MADRS. Capacidad para sentarse o tumbarse durante un periodo de tiempo prolongado y voluntad de cumplir con el protocolo de estimulación <i>theta burst</i></p> <p>Criterios de exclusión: Presencia de dispositivos o materiales ferromagnéticos implantados, incluyendo marcapasos cardíaco, implante coclear, dispositivo de estimulación cerebral</p> | <p>Intervención 1: Tratamiento aiTBS. Dosis altas de ráfagas <i>theta</i> intermitentes administradas con una frecuencia de tratamiento de 10 veces al día, con una duración de cada sesión de tratamiento de 3 veces la EMT estándar (1800 pulsos). Se administran 50 sesiones en 5 días</p> <p>Intervención 2: Terapia electroconvulsiva según criterios clínicos</p> | 15 de abril de 2022 | <p>Investigador principal: Nicholas Trapp, Assistant Professor of Psychiatry, University of Iowa</p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04441008</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|--|-------------|---|--|--|----------------------|--|
| | | de decisiones de los clínicos y para una mayor optimización de los protocolos de estimulación cerebral de la depresión. Los resultados de este estudio pueden ayudar a guiar futuros ensayos de confirmación de la eficacia de las dosis altas de aTBS al proporcionar una mejor comprensión de la viabilidad, seguridad y tolerabilidad en comparación con la TEC, así como los desafíos imprevistos de su uso | profunda, dispositivo de estimulación del nervio vago, metralla, piercings faciales o del cuero cabelludo que no puedan ser retirados, o tatuajes metálicos en la cara o la cabeza. Embarazo o lactancia. Mala reacción previa o intolerancia a la estimulación magnética transcraneal. Enfermedad febril en un plazo de 1 semana. Tratamiento con otro medicamento en investigación u otra intervención en los últimos 30 días. Abuso reciente de sustancias o trastorno por consumo en los últimos 6 meses, excluyendo el tabaco o el consumo infrecuente de cannabis. Antecedentes de epilepsia o trastorno convulsivo. Antecedentes de lesión cerebral traumática penetrante, esclerosis múltiple o antecedentes de cirugía cerebral o hemorragia intracraneal. Enfermedad psiquiátrica o médica/neurológica primaria distinta del trastorno por déficit de atención e hiperactividad que probablemente sea la causa de los síntomas depresivos, incluido un trastorno grave de la personalidad o una enfermedad psicótica. Discapacidad intelectual grave o moderada. Trastorno neurocognitivo grave. Internamiento involuntario o petición de tratamiento involuntario con TEC | | | |
| <i>High Dose Accelerated iTBS for Depression</i> | NCT04255784 | Ensayo clínico aleatorizado, cuádruple ciego con 200 participantes. | Criterios de inclusión: Pacientes externos, voluntarios y competentes para consentir el tratamiento. Tener un diagnóstico confirmado por la Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica | Intervención 1: iTBS activo. Se administra 8 veces al día a intervalos | 5 de febrero de 2020 | Investigador principal: Daniel Blumberger, <i>Medical Head and</i> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|--|---|--|-----------------|---|
| | | <p>Este ensayo comparará la rTMS activa intermitente (iTBS) en un programa de tratamiento acelerado (8 sesiones de tratamiento al día durante 5 días) con un control de placebo. La gravedad de los síntomas de la depresión se medirá antes, durante, al final del tratamiento, una semana después y cuatro semanas después del tratamiento.</p> <p>A los participantes que no cumplan el criterio de respuesta (50% de mejora con respecto a la línea de base en la HRSD-17) en el seguimiento de 4 semanas se les ofrecerá un segundo curso de tratamiento, independientemente de si estaban en el grupo de tratamiento</p> | <p>Internacional (MINI) de MDD, único o recurrente. Tener entre 18 y 65 años. No haber logrado una respuesta clínica a una dosis adecuada de un antidepresivo, basándose en una puntuación de > 3 en el formulario de historial de tratamiento antidepresivo (ATHF) para ese ensayo de antidepresivos en el episodio actual, o han sido incapaces de tolerar al menos 2 ensayos distintos de antidepresivos de dosis y duración inadecuadas (puntuación ATHF de 1 ó 2 en esos 2 antidepresivos distintos). Tener una puntuación > 18 en el ítem HRSD-17. No haber aumentado o iniciado ninguna medicación psicotrópica en las 4 semanas anteriores al cribado. Ser capaz de cumplir con el programa de tratamiento. Aprobar el cuestionario de cribado de seguridad para adultos TMS (TASS). Tener un funcionamiento tiroideo normal según los análisis de sangre previos al estudio</p> <p>Criterios de exclusión: Tener un diagnóstico de dependencia o abuso de sustancias confirmado por la Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) en los últimos 3 meses. Tener una enfermedad médica inestable concomitante, un marcapasos cardíaco o una bomba de medicación implantada. Tener una intención suicida activa. Estar embarazada. Tener un diagnóstico de por vida en la Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) de trastorno bipolar I o II, esquizofrenia,</p> | <p>de aproximadamente 50 minutos (entre el final y el inicio de la sesión) durante 5 días. En cada sesión se administrarán 1800 pulsos de iTBS activo (ráfagas de 3 pulsos a 50 Hz, ráfagas repetidas a 5 Hz, con un ciclo de trabajo de 2 segundos de encendido, 8 segundos de apagado, durante 60 ciclos / ~10 minutos) a una intensidad objetivo del 110% del umbral motor en reposo del sujeto</p> <p>Comparador: iTBS simulado. Se administra 8 veces al día con intervalos de aproximadamente 50 minutos (entre el final y el inicio de la sesión)</p> | | <p><i>Co-Director, Temerty Centre for Therapeutic Brain Intervention, Centre for Addiction and Mental Health</i></p> <p>Más información: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255784</p> |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|---|---|--|-----------------|--------------------------|
| | | <p>activo o simulado. Se mantendrá el cegamiento y no se realizará ninguna otra evaluación que contribuya a los resultados primarios o secundarios después del punto de tiempo de 4 semanas. Un operador diferente administrará el segundo curso de tratamiento abierto para garantizar el cegamiento de los operadores. En el segundo ciclo de tratamiento se aplicará rTMS activa utilizando estimulación de baja frecuencia (1 Hz) en la DLPFC derecha durante 600 pulsos (10 minutos), 8 veces al día a intervalos de 50 minutos (entre sesión y final e inicio) durante 5 días. Todos los que completen el segundo curso de tratamiento se</p> | <p>trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o síntomas psicóticos actuales. Tener un diagnóstico MINI de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático (actual o en el último año), trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico) o distimia, que sea evaluado por un investigador del estudio como primario y que cause un mayor deterioro que el TDM. Tener un diagnóstico de cualquier trastorno de la personalidad, y evaluado por un investigador del estudio como primario y causante de un deterioro mayor que el TDM. Haber fracasado en un curso de TEC en el episodio actual o en un episodio anterior. Haber recibido rTMS para cualquier indicación anterior debido a la posibilidad de comprometer el cegamiento del sujeto. Tener cualquier trastorno o lesión neurológica significativa, incluyendo, pero sin limitarse a: cualquier condición que pueda estar asociada con un aumento de la presión intracraneal, lesión cerebral que ocupe espacio, cualquier historia de convulsiones, excepto las inducidas terapéuticamente por la TEC o una convulsión febril en la infancia, aneurisma cerebral, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis múltiple, traumatismo craneal significativo por pérdida de conciencia durante más de 5 minutos. Tener un implante intracraneal (por ejemplo, clips de aneurisma, derivaciones, estimuladores, implantes cocleares o</p> | <p>durante 5 días, utilizando una bobina simulada que reproduce las sensaciones auditivas y táctiles de la estimulación y tiene una apariencia externa idéntica. En cada sesión se administrarán 1800 pulsos de iTBS simulada (ráfagas de 3 pulsos a 50 Hz, ráfagas repetidas a 5 Hz, con un ciclo de trabajo de 2 segundos de encendido, 8 segundos de apagado, durante 60 ciclos / ~10 minutos) a una intensidad objetivo del 110% del umbral motor en reposo del sujeto</p> | | |

| Nombre de prueba o el título | Código | Métodos / Objetivos | Criterios de inclusión de los Participantes | Intervenciones | Fecha de inicio | Información del contacto |
|------------------------------|--------|--|---|----------------|-----------------|--------------------------|
| | | someterán al mismo conjunto de evaluaciones clínicas durante y después del curso de tratamiento en el mismo horario que el primer curso de tratamiento. La última evaluación de seguimiento de 4 semanas del primer curso de tratamiento servirá como línea de base para los que pasen a recibir el segundo curso de tratamiento abierto | electrodos) o cualquier otro objeto metálico dentro o cerca de la cabeza, excluyendo la boca, que no pueda retirarse con seguridad. Si participa en psicoterapia, debe haber estado en tratamiento estable durante al menos 3 meses antes de entrar en el estudio, sin previsión de cambio en la frecuencia de las sesiones terapéuticas, o el enfoque terapéutico durante la duración del estudio. Anormalidad de laboratorio clínicamente significativa, a juicio de uno de los investigadores principales o de los médicos del estudio. Tomar actualmente más de 2 mg de lorazepam al día (o su equivalente) o cualquier dosis de un anticonvulsivo debido a la posibilidad de limitar la eficacia de la rTMS. Discapacidad sensorial clínicamente significativa no corregible (es decir, no puede oír lo suficientemente bien como para cooperar con la entrevista) | | | |

DLPFC: Corteza prefrontal Dorsolateral (Dorsolateral prefrontal cortex); EMT: Estimulación Magnética Transcraneal; iTBS: *Intermittent theta burst stimulation*, HRDS: *Hamilton Depression Rating Scale*; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; rTMS: *repetitive transcranial magnetic stimulation*; TEC: Terapia electroconvulsiva; TDM: Trastorno depresivo mayor

Anexo 6. Tabla GRADE de resumen de hallazgos

Autor(es): EML y LAC

Pregunta: EMTr comparado con EMTr simulada para mejorar la gravedad de la sintomatología de pacientes con TDM

Configuración:

Bibliografía: (Ver apartado de bibliografía)

| Evaluación de certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certeza | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------|----------------|-----------------------|---|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | EMTr | EMTr simulada | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Cambio medio a las puntuaciones al HDRS al final del tratamiento (Mean change in HDRS score at end of treatment) (seguimiento: rango 5 días a 6 semanas; evaluado con : HDRS; Escala de: 0 a 53) | | | | | | | | | | | | |
| 19 | ensayos aleatorios | no es serio | muy serio * | no es serio | no es serio | ninguno | 549 | 482 | - | MD 4.05 menor (6.32 menor a 1.78 menor) | ⊕⊕○○ Baja | CRÍTICO |
| Tasa de Respuesta (≥ 50% de reducción en la puntuación al cuestionario HDRS) (Response (≥ 50% reduction in HAM-D-HDRS score) (final scores)) | | | | | | | | | | | | |
| 22 | ensayos aleatorios | no es serio | serio ^a | no es serio | no es serio | ninguno | 235/672 (35.0%) | 64/634 (10.1%) | RR 3.18 (2.11 a 4.80) | 220 más por 1000 (de 112 más a 384 más) | ⊕⊕⊕○ Moderado | CRÍTICO |
| Tasa de remisión (Puntuación total final ≤ 7 puntos) (Remission (HAM-D-HDRS total score ≤ 7) (final scores)) | | | | | | | | | | | | |
| 14 | ensayos aleatorios | no es serio | serio ^a | no es serio | no es serio | ninguno | 139/492 (28.3%) | 62/479 (12.9%) | RR 2.67 (1.57 a 4.54) | 216 más por 1000 (de 74 más a 458 más) | ⊕⊕⊕○ Moderado | CRÍTICO |
| Tasa de abandono del estudio por alguna razón (Leaving study early for any reason) | | | | | | | | | | | | |
| 19 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 62/703 (8.8%) | 44/567 (7.8%) | RR 1.13 (0.79 a 1.62) | 10 más por 1000 (de 16 menos a 46 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | CRÍTICO |

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Heterogeneidad muy seria ($I^2 > 75\%$)
- Heterogeneidad seria ($40\% < I^2 < 75\%$)

