



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Emprego da Estimulación Magnética Transcranial
na Depresión Bipolar: unha revisión sistemática**

**Empleo de la Estimulación Magnética
Transcranial en la Depresión Bipolar: una
revisión sistemática**

**The use of Transcranial Magnetic Stimulation in
Bipolar Depression: a systematic review**

Autor/a: Josué Vila Mauricio
Titor/a: Manuel Arrojo Romero
Cotitor/a: Carmen Núñez Sande
Departamento: Psiquiatría,
Radioloxía, Salud Pública,
Enfermería y Medicina

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

Índice	1
Abreviaturas.....	2
Resumo	3
Resumen	4
Abstract.....	5
Introduccion.....	6
Trastorno Bipolar	6
Criterios diagnósticos	6
Epidemiología	9
Fisiopatología	9
Comorbilidades	10
Reto diagnóstico	10
Tratamiento	11
Nuevas líneas de tratamiento.....	13
Estimulación Magnética Transcraneal	14
Funcionamiento y principios físicos.....	14
Bovinas.....	15
Principales protocolos	15
Umbral motor e intensidad	16
Corteza prefrontal dorsolateral	17
Perfil de seguridad y efectos adversos	17
Objetivos.....	18
Metodología.....	19
Diseño del estudio	19
Estrategia de búsqueda.....	19
Criterios de selección	20
Proceso de extracción de datos y síntesis.....	20
Resultados.....	21
Discusión	29
Conclusión	34
Referencias bibliográficas	35

ABREVIATURAS

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 5ª edición

CGI-S: Clinical Global Impression-Severity

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades - Décima Primera Revisión

cTBS: Continuous Theta Burst Stimulation

cTBS-F4: Continuous Theta Burst Stimulation over F4

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex

dTMS: Deep Transcranial Magnetic Stimulation

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

FDA: Food and Drug Administration

GAF: Global Assessment of Functioning

HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

HF-dTMS: High-Frequency Deep Transcranial Magnetic Stimulation

HF-rTMS-F3: High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over F3

HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4: high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over F3 plus low frequency

repetitive transcranial magnetic stimulation over F4

iTBS: Intermittent Theta Burst Stimulation

iTBS-F3: Intermittent Theta Burst Stimulation over F3

LF-rTMS-F4: Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over F4

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

MT: Motor Threshold

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEM: Potencial Evocado Motor

rTMS: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

TBS: Theta Burst Stimulation

TES: Transcranial Electrical Stimulation

TMS: Transcranial Magnetic Stimulation

VFT: Verbal Fluency Test

WCST: Wiscconsin Card Sorting Test

RESUMO

Introdución: A estimulación magnética transcranial é unha técnica non invasiva para a estimulación do córtex cerebral. Na actualidade, propúgnase como unha técnica segura, capaz de despolarizar neuronas e xerar efectos terapéuticos en enfermidades do sistema nervioso central, como a depresión maior. Dado o incremento da produción científica e a variabilidade de resultados sobre a súa eficacia no tratamento da depresión bipolar, formúlase a realización dunha revisión sistemática para valorar o seu uso nesta patoloxía.

Obxectivos: realizar unha revisión sistemática da literatura actual sobre a eficacia da estimulación magnética transcranial no tratamento dos episodios depresivos do trastorno bipolar e avaliar os diferentes protocolos.

Metodoloxía: realizouse unha procura nas bases de datos MEDLINE/PubMed e Cochrane Library segundo as guías PRISMA, seleccionando as revisións sistemáticas e metaanálises publicadas entre 2014 e 2024.

Resultados: sete revisións sistemáticas foron incluídas, abarcando un total de sesenta e seis publicacións independentes, que avaliaron o uso da estimulación magnética transcranial no trastorno bipolar

Conclusións: a estimulación magnética transcranial ofrece resultados prometedores no tratamento da depresión bipolar. A estimulación secuencial e profunda parecen ter un maior efecto beneficioso, pero máis estudos son requiridos. Observouse que é unha técnica segura para os pacientes e con poucos efectos adversos. A evidencia dispoñible provén de estudos con pouca poboación e baixa calidade metodolóxica, polo que son imprescindibles máis estudos para chegar ata unha conclusión definitiva.

Palabras clave: trastorno bipolar, estimulación magnética transcranial, estimulación en salvas theta, estimulación cerebral

RESUMEN

Introducción: La estimulación magnética transcraneal es una técnica no invasiva para la estimulación de la corteza cerebral. En la actualidad, se propugna como una técnica segura, capaz de despolarizar neuronas y generar efectos terapéuticos en enfermedades del sistema nervioso central, como la depresión mayor. Dado el incremento de la producción científica y la variabilidad de resultados sobre su eficacia en el tratamiento de la depresión bipolar, se plantea la realización de una revisión sistemática para valorar su uso en esta patología.

Objetivos: realizar una revisión sistemática de la literatura actual sobre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de los episodios depresivos del trastorno bipolar y evaluar los diferentes protocolos

Metodología: se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE/PubMed y Cochrane Library según las guías PRISMA, seleccionando las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2014 y 2024.

Resultados: siete revisiones sistemáticas fueron incluidas, abarcando un total de sesenta y seis publicaciones independientes, que evaluaron el uso de la estimulación magnética transcraneal en el trastorno bipolar.

Conclusiones: la estimulación magnética transcraneal ofrece resultados prometedores en el tratamiento de la depresión bipolar. La estimulación secuencial y profunda parecen tener un mayor efecto beneficioso, pero más estudios son necesarios. Se ha observado que es una técnica segura para los pacientes y con pocos efectos adversos. La evidencia disponible proviene de estudios de tamaño muestral reducido y con baja calidad metodológica, por lo que son imprescindibles más estudios para llegar a una conclusión definitiva.

Palabras clave: trastorno bipolar, estimulación magnética transcraneal, estimulación en ráfagas theta, estimulación cerebral

ABSTRACT

Introduction: Transcranial magnetic stimulation is a non-invasive brain stimulation technique. Currently, it is advocated as a safe technique, capable of depolarizing neurons and effectuate therapeutic effect in disease of the central nervous system, for instance, major depression. Given the increase in scientific production and the discordance about the results regarding its efficacy in the treatment of bipolar depression, we sought to analyze the evidence concerning its use in this pathology in a systematic review.

Objectives: to conduct a systematic review of the current literature on the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar disorder and to evaluate the different protocols

Methods: a search was performed in the MEDLINE/PubMed and Cochrane Library databases according to the PRISMA guidelines, selecting systematic reviews and meta-analyses published between 2014 and 2024.

Results: seven systematic reviews were included, covering a total of sixty-six independent articles, which evaluated the use of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder

Conclusions: transcranial magnetic stimulation offers promising results in the treatment of bipolar depression. Sequential and deep stimulation seems to have a greater beneficial effect, but further studies are required. It has been observed that it is a safe technique for patients with few adverse effects. The available evidence comes from studies with small sample sizes and low methodological quality; hence, further research is essential to draw a definitive conclusion.

Keywords: bipolar disorder, transcranial magnetic stimulation, theta burst stimulation, brain stimulation

INTRODUCCION

Trastorno Bipolar

Fluctuaciones y variaciones en el estado de ánimo son habituales en nuestra vida cotidiana, muchas veces consecuencia de circunstancias estresantes o placenteras, e inherentes a nuestra condición humana. Sin embargo, cuando estas dejan de estar ligadas a nuestro entorno o su gravedad no se corresponde al condicionante puede subyacer un trastorno afectivo. Estas alteraciones del estado eutímico son tan antiguas como la historia de la humanidad, siendo ya descritas en la antigua Grecia cuando Aristóteles atribuía su etiogenia a cambios en su denominada "bilis negra" (1). Sin embargo, el concepto de trastorno bipolar como una entidad nosológica independiente no llegaría hasta la década de 1850 de la mano de Jean-Pierre Falret y de Emil Kraepelin en 1921 cuando afirmaron que los episodios maníacos y depresivos de aquellos pacientes formaban parte de un mismo trastorno (2, 1).

Según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) y la undécima Clasificación Internacional de enfermedades (CIE-11), el trastorno bipolar es un trastorno del estado del ánimo complejo y crónico caracterizado por la presencia de episodios alternos de manía/hipomanía y depresivos. Durante los episodios maníacos o hipomaníacos el individuo experimenta un aumento anormal de energía, un estado de ánimo eufórico e irritable, una actividad excesiva y un comportamiento impulsivo (siendo los episodios hipomaníacos menos sintomáticos que los episodios maníacos). Por la contra, en los episodios depresivos los síntomas predominantes son un estado de ánimo bajo, falta de interés en actividades habituales y pérdida de placer al realizarlas, fatiga, dificultades cognitivas y síntomas físicos como cambios en el sueño y apetito (3, 4). Entre ambos episodios se dan periodos asintomáticos de eutimia o síntomas subsindrómicos que no llegan a constituir un episodio (5, 6). Ambas clasificaciones hacen distinción entre el trastorno Bipolar tipo I y el Trastorno Bipolar tipo II. La diferencia radica en que el primero se manifiesta como un episodio maníaco evidente, siendo este suficiente para realizar el diagnóstico, mientras que el segundo se caracteriza por un mayor tiempo en período depresivo que se ve irrumpido por episodios hipomaníacos (7).

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de trastorno bipolar requiere de una evaluación exhaustiva por parte del profesional. La principal herramienta para el diagnóstico es la historia clínica detallada y la entrevista clínica que explore toda la psicopatología subyacente del problema actual además de realizar un cuidadoso diagnóstico diferencial (30). Como complemento y de cara a codificar los diferentes trastornos, es de uso rutinario aplicar los criterios diagnósticos contenidos en el DSM-V y en la CIE-11 (3,4). Según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition*, para diagnosticar un trastorno bipolar tipo I es imprescindible que se cumplan los cuatro criterios (A-D) que constituyen un episodio maníaco (**Figura 1**) y que este no se explique mejor por otro tipo de trastorno psicótico (p.ej. esquizofrenia. Por lo

tanto, para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I solo se necesita un episodio maníaco, aunque antes o después del episodio se diesen episodios hipomaníacos o de depresión mayor (3).

Episodio maníaco

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).
 - B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o la actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
 - 1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
 - 2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
 - 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
 - 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
 - 5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
 - 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).
 - 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfadada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
 - C. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.
 - D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.
- Nota:** Un episodio maníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva), pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, es prueba suficiente de un episodio maníaco y, en consecuencia, un diagnóstico de trastorno bipolar I.

Nota: Los Criterios A—D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

Figura 1. Criterios diagnósticos Episodio maníaco. Fuente: DSM-V (4)

Para el diagnóstico de trastorno bipolar II se necesita cumplir los tres criterios (A-C) del episodio de depresión mayor (Figura 3) y al menos una vez cumplir los seis criterios (A-F) definitorios de un episodio hipomaníaco (Figura 2).

Episodio hipomaníaco

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.
 - B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:
 - 1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
 - 2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
 - 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
 - 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
 - 5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
 - 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
 - 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfadada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
 - C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.
 - D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.
 - E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.
 - F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento).
- Nota:** Un episodio hipomaníaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva), pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento, es prueba suficiente de un episodio hipomaníaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaníaco, ni indica necesariamente una diátesis bipolar.

Nota: Los criterios A-F constituyen un episodio hipomaníaco. Los episodios hipomaníacos son frecuentes en el trastorno bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

Figura 2. Criterios diagnósticos Episodio hipomaníaco. Fuente DSM-V (4)

Además, para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II es necesario que nunca haya transcurrido un episodio maníaco y que la sintomatología no se explique mejor por cualquier otro tipo de trastorno (3).

Episodio de depresión mayor

- A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.
Nota: No incluye síntomas que se puedan atribuir claramente a otra afección médica
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
 2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5 % del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.)
 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
 6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
 7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor. Los episodios de depresión mayor son frecuentes en el trastorno bipolar I, pero no son necesarios para el diagnóstico de trastorno bipolar I.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o una discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, falta del apetito y pérdida de peso descritos en el Criterio A, que pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería considerar atentamente la presencia de un episodio de depresión mayor, además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

Figura 3. Criterios diagnósticos Episodio de depresión mayor. Fuente: DSM-V (4)

La clasificación internacional de enfermedades (CIE) es una herramienta desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuya finalidad consiste en clasificar enfermedades y trastornos a través de un código estandarizado internacional de forma que permita la comunicación y el desarrollo de la epidemiología de las distintas entidades entre los países que la emplean. Esta clasificación es revisada de forma periódica, de tal modo que entre cada edición se actualizan los anteriores criterios y surgen otros nuevos. En concreto, el diagnóstico del trastorno bipolar ha recibido cambios significativos con la introducción de la undécima edición. La principal diferencia es la incorporación de los diferentes subtipos (trastorno bipolar tipo I y tipo II) ya incluido en el manual americano con anterioridad, en lugar de distinguirlos en función del episodio actual o más reciente como en la décima versión. Otros cambios realizados incluyen una mejor descripción de qué constituyen los diversos episodios; un mayor énfasis en el impacto del trastorno en el desarrollo diario del individuo y cómo influye en otras áreas de su vida como el trabajo y su entorno social, y criterios más flexibles para el diagnóstico que permiten rescatar aquellos pacientes que antes se clasificarían como subsindrómicos o que no cumplían criterios (4, 28).

Epidemiología

Posee una prevalencia acumulada a lo largo de la vida de 2,4% (0,6% trastorno bipolar tipo I; 0,4% trastorno bipolar tipo II, y 1,4% el trastorno bipolar subsindrómico), siendo ligeramente más prevalente el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II entre las mujeres. Respecto a otros factores socioeconómicos (estado civil, situación laboral e ingresos) no se aprecian diferencias significativas entre subgrupos. La media de inicio de enfermedad es de 20 años (apareciendo el trastorno tipo I 1,5 años antes que el tipo II) y más de la mitad debuta durante la adolescencia (8). De ahí la gran importancia de una temprana detección e intervención, dado que afecta en su mayoría a población económicamente activa, durante los años más críticos desde el punto de vista educacional, ocupacional y social de su desarrollo, cuyas consecuencias conllevarán una carga para el resto de sus vidas (8, 9).

Fisiopatología

A pesar del notable aumento en la investigación sobre la fisiopatología del trastorno bipolar en las últimas décadas, el estado actual del conocimiento dista de ser el óptimo (9). El modelo multifactorial es el que más se defiende actualmente, donde la carga genética es de especial relevancia, siendo el principal factor de riesgo para su desarrollo. Se estima que la heredabilidad es de entre un 60-80% mediante estudios con gemelos homocigotos y que aquellas personas con familiares de primer grado aumentan su riesgo de padecerlo hasta ocho veces más que la población general. Sin embargo, no se ha identificado ningún gen capaz de desarrollar la patología por sí mismo, solo una gran cantidad de variantes de menor efecto que aumentan su riesgo (2).

Históricamente, los trastornos afectivos se han asociado a alteraciones en los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos como el serotoninérgico, el noradrenérgico y, en especial en el trastorno bipolar, el sistema dopaminérgico. Sin embargo, pese a que la evidencia científica apunta a que forman parte de la fisiopatología, no se ha identificado ningún déficit específico que lo caracterice (9).

Cambios en la estructura del cerebro también han sido observados en algunos estudios de pacientes con episodios recurrentes de trastornos afectivos como el trastorno bipolar. Destacando una disminución del grosor de la corteza en regiones como el córtex prefrontal, que participa en el control ejecutivo y la regulación emocional, y que podrían dar explicación a los síntomas de desinhibición y desregulación emocional de los episodios maníacos y depresivos del trastorno bipolar (7, 10).

Comorbilidades

Según las encuestas de Salud Mental Mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el trastorno bipolar se encuentra entre las principales causas de discapacidad a nivel mundial (11), siendo la segunda con mayor impacto en días de incapacidad (9, 11).

Las tasas de intentos de suicidio entre los pacientes con trastorno bipolar son veinte veces más elevadas respecto a las de la población general y se estima que al menos la mitad comete al menos un intento de suicidio a lo largo de su vida, llegando a ser completo en un 10-15% (7, 2, 9). Entre los factores de riesgo para el intento de suicidio se incluyen el sexo femenino, edad joven con un inicio de enfermedad temprano, un mayor número de comorbilidades (abuso de sustancias, padecer trastorno bipolar tipo I, las situaciones estresantes, trastornos de ansiedad o personalidad entre otros) e historia familiar de trastornos afectivos y de suicidio. Por otra parte, los factores que más aumentan la letalidad de los actos de suicidio serían el sexo masculino, la edad avanzada y la historia familiar de primer grado de suicidio (9, 2). Es importante destacar que hay una mayor ideación suicida durante los episodios depresivos del trastorno, períodos que por lo general son más prevalentes y prolongados que su contraparte maníaca, y especialmente elevado en el período transicional después del alta en una hospitalización de un servicio agudos (5, 2).

Además de presentar una mayor tasa de suicidios, las personas con trastorno bipolar presentan una mayor prevalencia de enfermedades crónicas que la población general. Entre ellas se encuentran: hiperlipidemia, obesidad, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2 y alteraciones tiroideas. Muchas de estas patologías se deben en parte a los malos hábitos de vida asociados a los trastornos afectivos (menor actividad física, malos hábitos dietéticos, tabaquismo y abuso de sustancias adictivas) pero también podrían ser consecuencia del tratamiento del trastorno con antipsicóticos y estabilizadores del ánimo (7, 2)

En estudios realizados a pacientes con depresión bipolar, se observó que hasta tres cuartos cumplían criterios para otros trastornos crónicos y la mitad de ellos cumplían para tres o más trastornos. Los más comunes fueron trastornos de ansiedad con crisis de ansiedad, seguido de trastornos del comportamiento y trastornos por abuso de sustancias (8). En general, los pacientes con mayores comorbilidades suelen tener una mayor carga sintomática y deterioro funcional, así como peor tasa de respuesta a fármacos, empeorando de forma drástica el pronóstico de la enfermedad (7, 8)

Reto diagnóstico

La depresión bipolar, dentro del contexto de un trastorno bipolar, presenta una serie de complejidades y retos que hace que en muchas ocasiones suponga un desafío y que lo distinga de otras patologías similares. En primer lugar, la depresión bipolar supone un reto diagnóstico. En al menos el 50% de los pacientes, el trastorno bipolar se presenta inicialmente como un trastorno depresivo (5). Sin embargo, solo un 20% de los pacientes durante un

episodio depresivo serán correctamente diagnosticados de depresión bipolar durante el primer año que consultan por enfermedad, lo que ocasiona un retraso diagnóstico promedio de entre 5 y 10 años (9). La mayoría de los pacientes acaban siendo clasificados como un trastorno depresivo y siendo tratados de forma errónea con antidepresivos en monoterapia. Otros trastornos habituales que comparten características que obligan a realizar un diagnóstico diferencial son esquizofrenia, trastorno de ansiedad, trastorno de personalidad, trastorno por abuso de sustancias y, en niños, trastorno por hiperactividad y déficit de atención, muchas de las cuales son patologías comórbidas del trastorno bipolar (5).

Tratamiento

Actualmente todas las guías sobre el trastorno bipolar defienden el uso de psicofármacos como primera línea para el tratamiento de los episodios depresivos. No obstante, a pesar de la mayor prevalencia de episodios depresivos y la mayor carga de enfermedad que suponen respecto a los episodios maníacos, el arsenal terapéutico es muy reducido en comparación (**Tabla 1**). Uno de los principales motivos para esta escasez es la extrapolación de los resultados en los ensayos clínicos con antidepresivos realizados en trastornos depresivos a la depresión bipolar (7, 9). Tan solo hace dos décadas se ha empezado a establecer criterios en los ensayos clínicos aleatorizados para distinguir entre ambos y realizar estudios independientes (2), lo cual se traduce en un déficit de evidencia científica que evalúe correctamente la eficacia de los tratamientos.

Las últimas guías de práctica clínica publicadas en España para el manejo del trastorno bipolar datan del 2012 (29). En ellas se recoge que el tratamiento de la depresión bipolar ha sido con frecuencia ignorado hasta tiempos recientes. El arsenal terapéutico propuesto se incluye fármacos pertenecientes a las familias de los antipsicóticos, eutimizantes, anticonvulsivos y antidepresivos. Entre los fármacos antipsicóticos se defiende el uso de la quetiapina, del cual se dispone la mayor cantidad de evidencia y demuestra tener un efecto superior al resto de opciones terapéuticas, y la olanzapina en monoterapia o en combinación de fluoxetina, demostrando este último mayor eficacia. El litio es el eutimizante de elección en combinación con otros fármacos con efecto antidepresivo por su efecto en la prevención de intentos de suicidio. Los fármacos anticonvulsivos no han demostrado gran poder antidepresivo en comparación con el resto de las alternativas, entre las opciones disponibles e encuentran el valproato y la lamotrigina, cuyo uso ha demostrado eficacia en el tratamiento de las depresiones graves en monoterapia o en combinación con litio. Por último, las guías no recomiendan el uso de antidepresivo en monoterapia debido al alto riesgo de viraje a episodios maníacos e hipomaníacos, sin embargo, combinaciones como la fluoxetina junto con olanzapina si se considera como opción terapéutica (29).

Entre las terapias biológicas que se mencionan en las guías españolas se encuentran la terapia electroconvulsiva, estimulación del nervio vago, la fototerapia y la estimulación magnética transcraneal, de la cual se hace una revisión de tres ensayos clínicos sin encontrar significación respecto a la eficacia (29). La terapia electroconvulsiva es una técnica de

tratamiento que consiste en inducir mediante una corriente eléctrica convulsiones tónico-clónicas con el objetivo de obtener una mejoría rápida de los síntomas graves en las fases depresivas y maníacas o en situaciones críticas que amenacen con la vida y requieran de una intervención inmediata. Su indicación en la depresión bipolar se restringe a casos de episodios depresivos graves con inhibición intensa, alto riesgo de suicidio o agitación severa o tras la contraindicación o fracaso de la terapia farmacológica (29, 31). Posee una tasa de respuesta mayor al tratamiento farmacológico y una tasa de remisión similar, sin embargo, tiene algunos inconvenientes que se deben tener en cuenta.

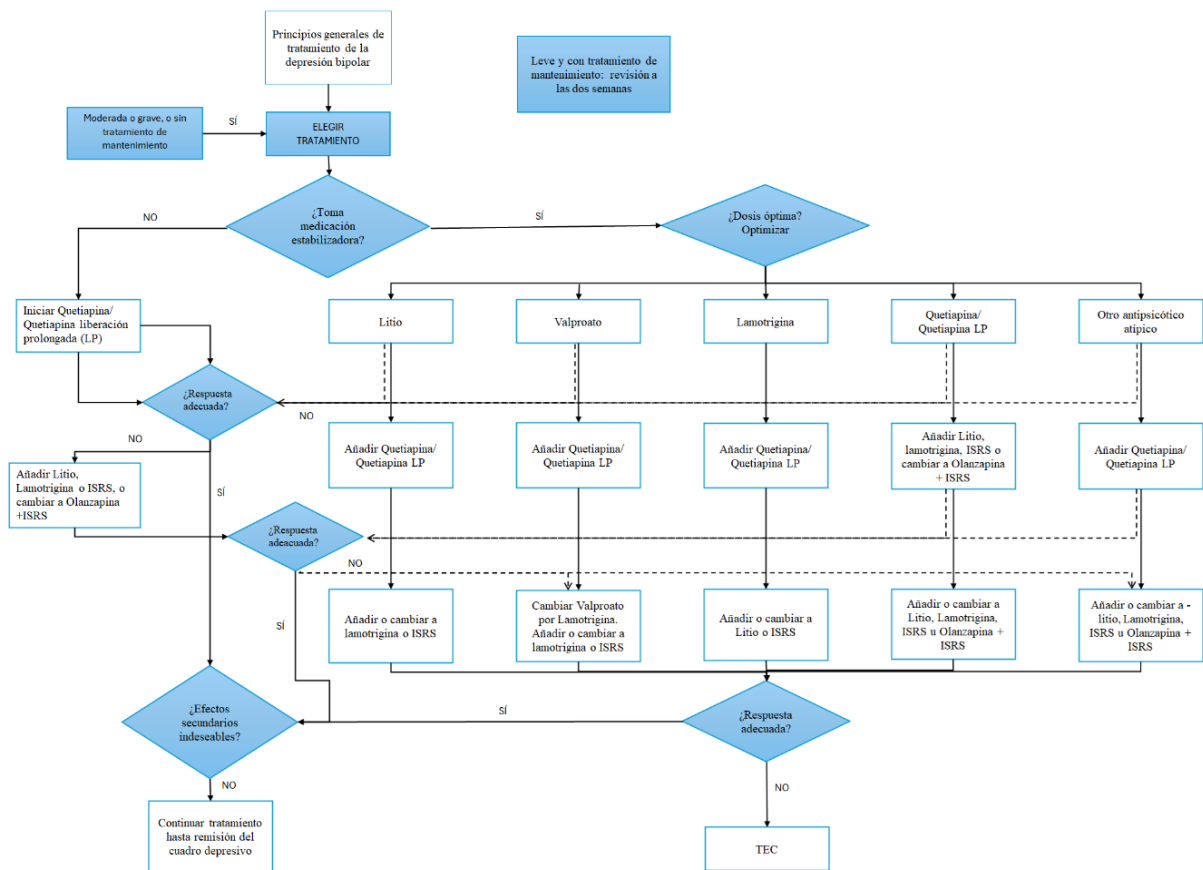


Figura 4. Algoritmo de tratamiento farmacológico de la depresión bipolar. Fuente: elaboración propia. Adaptado de las guías de práctica clínica españolas de 2012 (29)

En primer lugar, dada la necesidad de sedación, se requiere la coordinación con el servicio de anestesiología. Durante la aplicación, se producen cambios hemodinámicos intensos debido a la descarga del sistema parasimpático que, aunque de corta duración, requieren una rigurosa monitorización. Por último, cabe mencionar que, con relativa frecuencia, después de la terapia se producen efectos secundarios cognitivos (p.ej., síndrome confusional o amnesia anterógrada) que, a pesar de que la mayoría son transitorios, generan gran malestar en los pacientes (31).

Nuevas líneas de tratamiento

Como consecuencia, en los últimos años ha habido un incremento en la investigación de nuevas terapias capaces de paliar las principales limitaciones que suponen los tratamientos actuales (2). Uno de los objetivos primordiales es mejorar la anhedonia residual y el deterioro cognitivo y social que provocan los episodios depresivos que, incluso con un buen cumplimiento terapéutico y en período de remisión, es la principal causa de morbilidad y deterioro a largo plazo (9, 5). Otra área por mejorar son los efectos secundarios que se ocasionan por antipsicóticos y estabilizadores del ánimo (aumento de peso, sedación, síntomas extrapiramidales y toxicidad renal entre otras), el riesgo de interacciones entre fármacos y el riesgo de viraje a un estado maníaco por los antidepresivos en monoterapia. Esta problemática es una de las principales preocupaciones que expresan los pacientes la consulta, generando inseguridad respecto al tratamiento e incrementando la tasa de abandono terapéutico con sus consiguientes complicaciones (5).

Por ello y dado el auge de las nuevas terapias estimuladoras no invasivas, como la estimulación magnética transcraneal (TMS), en otras patologías psiquiátricas, se ha propuesto como una posible alternativa terapéutica. En octubre de 2008, se aprobó un dispositivo específico de TMS por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente a fármacos (12), generando la duda de su eficacia en la depresión bipolar y si su uso se verá restringido a una segunda línea como en el caso de los trastornos depresivos o si por la contra tendría indicación como primera línea en un grupo selectivo de pacientes (13).

Fármacos aprobados por la FDA en:	
Episodios maníacos	Episodios Depresivos
<u>Estabilizadores del ánimo</u>	
Litio	-
Carbamazepina	-
Ácido valproico	-
Lamotrigina	-
<u>Antipsicóticos</u>	
Aripiprazol	-
Asenapina	-
Cariprazina	Cariprazina
Clorpromazina	-
-	Lurasidona
Olanzapina	-
-	Olanzapina-Fluoxetina
Quetiapina	Quetiapina
Risperidona	-
Ziprasidona	-

Tabla 1. Fármacos aprobados por la *Food and Drugs Administration* para el tratamiento del trastorno bipolar. Fuente: elaboración propia. Adaptado de Carvalho et al. (7)

Estimulación Magnética Transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (TMS) es una técnica no invasiva que tiene su origen en la neurociencia, como una herramienta para el estudio de la neurofisiopatología de los lóbulos cerebrales, cuando por primera vez Barker et al. (1985) propuso su uso en el córtex cerebral (14). Mediante la inducción de "lesiones virtuales", es decir, disfunciones neuroconductuales limitadas en tiempo y a una región focal del cerebro dirigida, se pueden inferir la posible relación causal entre región cerebral o red neuronal y proceso cognitivo-conductual (15, 16). Además, la posibilidad de combinar el procedimiento con otras técnicas de imagen como la resonancia magnética o de registro de actividad cerebral como el electroencefalograma, permite una mejor resolución espacial al poder focalizar más el estímulo administrado y al registrar en tiempo real las alteraciones provocadas. Posteriormente, se observó que la aplicación de pulsos de forma repetida en el tiempo y en varias sesiones era capaz de suscitar cambios a nivel cerebral de forma prolongada en el tiempo, abriendo un nuevo abanico de posibilidades terapéuticas (15).

Funcionamiento y principios físicos

El funcionamiento de la TMS se basa en el principio de inducción electromagnética descrito por Michael Faraday en 1831. Consiste en el paso de una corriente de alto amperaje por una bobina de hilo cobre que a su vez produce un campo electromagnético. Este campo electromagnético es capaz de atravesar las estructuras craneales sin ser atenuado hasta llegar a las neuronas objetivo, donde es capaz de actuar induciendo potenciales de acción y activando diferentes redes neuronales (17).

Debido a la alta impedancia del cráneo, al utilizar otras técnicas estimuladoras, como la estimulación eléctrica transcraneal (TES), en donde se hace pasar la corriente eléctrica a través del cuero cabelludo para estimular, la diferencia de potencial aplicada debe ser considerablemente mayor. Mientras que al usar ondas electromagnéticas la relación de densidad máxima de corriente entre cuero cabelludo y cerebro es mucho menor, pudiendo estimular las neuronas corticales sin el dolor asociado a la TES (18, 12).

El pulso magnético generado es perpendicular al plano de la bobina y cuando llega al cerebro induce una corriente eléctrica perpendicular al campo magnético y, por lo tanto, paralela al plano de la bobina (15). El estímulo es mayor en los axones que en los cuerpos celulares, dado que poseen una menor constante eléctrica de tiempo y un umbral de excitabilidad menor, y la potencia de estimulación es máxima cuando el eje mayor del axón es paralelo al plano de la bobina (17). El campo electromagnético se atenúa según la ley de la inversa de la distancia, es decir que la corriente inducida en el cerebro es significativamente menor cuanto más se aleja de la bobina. Esto implica que, por una parte, las regiones más estimuladas sean las más próximas al cuero cabelludo y que el alcance de estimulación se restringe a las capas más superficiales (1,5-3cm de profundidad desde el cuero cabelludo).

Aunque recientemente se han desarrollado diferentes dispositivos y bobinas que logran alcanzar hasta los 6cm de profundidad (16).

Bobinas

Las principales bobinas que se usan en investigación son dos: la bobina en 8 y la bobina H. La bobina en 8 es uno de los primeros dispositivos empleados en la TMS y de la cual poseemos más información en los ensayos clínicos. Posee una mayor capacidad de enfoque respecto a la bobina H y alcanza unos 1,5-3 cm de profundidad de estimulación (15, 12). La bobina H, por otro lado, se diseñó recientemente con el objetivo de conseguir estimular estructuras más profundas que mediante la bobina en 8 no se lograría (15) y es el principal tipo de bobina que se emplea para la estimulación magnética transcraneal profunda (deepTMS o dTMS). Según varios investigadores se estima que alcanza hasta los 6 cm de la superficie cortical (16). Por último, es necesario mencionar las bobinas placebo cuyo fin es simular la sensación de la técnica a la vez que evita la estimulación cerebral. Hay varios modelos fabricados actualmente y su uso se considera el gold standard a la hora de diseñar un ensayo clínico para mantener la integridad del enmascaramiento y poder hacer hipótesis válidas (15).

Principales protocolos

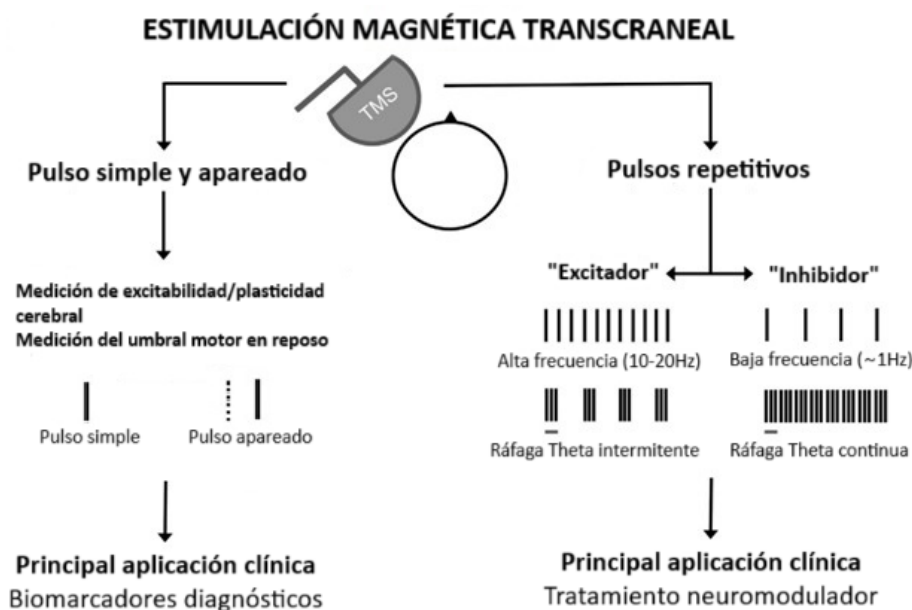
Respecto a los protocolos empleados en la TMS hay una gran variedad que se clasifican en función del número de pulsos magnéticos y frecuencia administrados (**Figura 5**).

Tanto el pulso simple (un solo estímulo) como el pulso apareado (dos estímulos, uno de ellos condicionante del otro), sirven para el estudio de la excitabilidad y la conectividad de diferentes regiones del cerebro (12).

La estimulación magnética transcraneal con pulsos repetitivos (rTMS) es un término muy amplio que engloba cualquier combinación de tres o más pulsos de una determinada intensidad a una frecuencia de por lo menos 0,5 pulsos/s. La principal diferencia con los pulsos administrados de forma única o emparejada es que se ha observado que al suministrar series de estímulos más largas se producen cambios en la actividad y el metabolismo de las neuronas que superan en duración al protocolo. Se sostiene que mediante mecanismos de neuroplasticidad se produzcan cambios a largo plazo tanto en el sitio de estimulación como a distancia permitiendo nuevas perspectivas terapéuticas (15, 17).

En función de su frecuencia, la rTMS se clasifica en: trenes de baja frecuencia (~1Hz) que tienden a deprimir la excitabilidad, y alta frecuencia (10-20Hz) que tiende a aumentarla. En la actualidad, se han desarrollado protocolos a una mayor frecuencia como puede ser la estimulación en "ráfagas theta" ("theta burst stimulation" o TBS). La TBS es un protocolo que consiste en una ráfaga de tres pulsos suministrados a una alta frecuencia (50Hz, dentro del rango gamma de frecuencia, repetidos cada 5Hz que pertenece a la banda theta de actividad). Similar a la rTMS, la estimulación en "ráfaga theta" se puede aplicar de forma intermitente (iTBS; 2s cada 10s) con un efecto promotor de la excitabilidad, o de forma continua durante 40 segundos (cTBS) que la inhibe. La principal ventaja teórica de aplicar la estimulación en rango theta es que la cantidad de estímulo necesario se aplicaría en un menor tiempo, reduciendo así la duración de las sesiones y la carga que esto supone para los pacientes (15, 17). Sin embargo, esta dicotomía entre inhibición/promoción, mejor descrita en estudios de corteza motora, es una simplificación de un proceso variable y complejo que no está completamente definido (15, 17, 12).

Figura 5. Resumen de los protocolos principales de Estimulación magnética transcraneal.
Fuente: elaboración propia. Adaptado de Burke et al., 2019 (15)



Umbral motor e intensidad

En la mayoría de los estudios la intensidad se establece en función del umbral motor de reposo (habitualmente entre un 80-120% de su valor), el cual se obtiene mediante la técnica de pulso simple de estimulación magnética transcraneal (17). El umbral motor de reposo es una medida de excitabilidad cortical que viene definida por la intensidad mínima necesaria para inducir una contracción visible o un potencial evocado motor (PEM) mayor de 50mV en al menos el 50% de los estímulos (15).

Corteza prefrontal dorsolateral

La estimulación magnética transcraneal (TMS) ha sido aprobada en octubre de 2008 como tratamiento para la depresión mayor resistente a fármacos. La principal región estimulada es la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), donde se ha observado una clara mejoría de síntomas depresivos. Basándose en este éxito se ha propuesto, la misma zona para el tratamiento de la depresión bipolar dado su implicación en el control ejecutivo y la regulación emocional. Sin embargo, la fisiopatología de la depresión bipolar no está tan bien descrita en el momento actual como para anticipar el mismo éxito (15, 10).

Para localizar el córtex prefrontal en los ensayos clínicos, hay fundamentalmente dos métodos. En la mayoría de los estudios, debido a su rapidez y menor coste, se identifica mediante la "regla de los 5cm". En un primer lugar se determina la región de corteza motora que estimula el primer interóseo dorsal de la mano, mediante electromiograma o de forma visual, y a continuación se desplaza la bobina 5-6 cm hacia la cara anterior en el cuero cabelludo para situarlo sobre el DLPFC (12). Sin embargo, dado su mayor precisión, el *gold standard* actual consiste en usar técnicas de neuronavegación, como la resonancia magnética, para ubicar la zona a tratar (15).

Perfil de seguridad y efectos adversos

El efecto secundario mejor descrito es el dolor de cabeza o de cuello, que se relaciona con la tensión muscular originada. Tiene un carácter leve y se resuelve solo al poco tiempo de forma espontánea o con analgésicos habituales (15). La inducción de convulsiones es la reacción adversa más grave señalada, la mayoría de los casos antes de establecer los límites de seguridad. El riesgo es muy bajo, pero requiere especial precaución con fármacos epileptogénicos (12).

El uso de la técnica está contraindicado en pacientes con implantes intracraneales dado que el uso de campos electromagnéticos puede provocar su malfuncionamiento, desplazarlos y dañar estructuras cerebrales vecinas. Para prevenir deterioro de la agudeza auditiva, es necesario emplear protección auditiva dado que la deformación mecánica de la bobina estimuladora puede provocar ruido que excede los 140dB. Por último, cabe mencionar que se ha descrito en la literatura casos de manías secundarias al tratamiento con resolución espontánea tras el cese de la TMS o mediante farmacoterapia (12)

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Evaluar la eficacia de la Estimulación Magnética Transcraneal en pacientes con depresión bipolar en función de la mejoría de los síntomas depresivos y cognitivos

Objetivos Secundarios

- Discernir si existe algún protocolo o región estimulada que presente mayores beneficios frente al resto.
- Evaluar el perfil de seguridad de la técnica en función de la prevalencia de efectos secundarios adversos y la gravedad de estos
- Valorar el efecto de la estimulación magnética transcraneal sobre la ideación suicida.
- Identificar principales limitaciones de los estudios actuales y proponer líneas de mejora para posibles estudios futuros

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Con el fin de alcanzar los objetivos de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura disponible en la que se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2014-2024 sobre el uso de TMS en la depresión bipolar.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en el mes de marzo de 2024 utilizando las bases de datos Medline y Cochrane. Además, se buscó de forma adicional revisiones potencialmente elegibles citados en artículos de revisiones sistemáticas y metaanálisis previamente recuperados en las bases de datos consultadas.

Un único evaluador realizó un cribado inicial valorando títulos y resúmenes de los artículos recuperados. Tras eliminar los artículos que no cumplían los criterios de selección previamente establecidos, se procedió a una lectura en profundidad de estos descartando aquellos que no cumplieren todos los criterios de inclusión o tuviese presente algún criterio de exclusión.

La pregunta PICOS para este estudio fue la siguiente: (1) Población: pacientes con diagnóstico de depresión bipolar; (2) Intervención: cualquier modalidad de estimulación magnética transcranial (TMS); (3) Comparación: placebo o tratamiento conservador clásico; (4) *Outcome* (resultados): cambios en síntomas depresivos, ansiedad, calidad de vida, síntomas cognitivos, efectos adversos y remisión, y (5) *Study design* (Tipo de estudio): revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Los descriptores para las búsquedas se seleccionaron a través del tesoro MeSH, salvo el término “Theta Burst Stimulation” que a pesar de ser un protocolo de TMS no está indexado dentro del término MeSH “transcranial magnetic stimulation” ni como un término independiente. Estos descriptores se combinaron mediante el uso de los operadores booleanos “AND” y “OR” tal como se ilustra a continuación:

- *Pubmed*: "bipolar disorder"[MeSH Terms] AND "depression"[MeSH Terms] AND "transcranial magnetic stimulation"[MeSH Terms] OR “Theta Burst Stimulation”

-Aplicando los siguientes filtros: *publication date (10 years), language (English, Spanish, Portuguese), article type (Meta-Analysis, Systematic Review)*.

- *Cochrane*: "bipolar disorder"[MeSH Terms] AND "depression"[MeSH Terms] AND "transcranial magnetic stimulation"[MeSH Terms] OR "TMS" AND "Theta Burst Stimulation".

-Aplicando los siguientes filtros: *publication date* (from 01/01/2014 to 31/03/2024)

Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) pacientes con diagnóstico de depresión bipolar sin importar si dentro del diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o tipo II; (2) uso de estimulación magnética transcraneal sin importar el tipo de protocolo aplicado; (3) resultados medidos mediante alguna de las escalas validadas que permita la comparación entre estudios; (4) fecha de publicación desde el 1 de enero de 2014 al 31 de marzo de 2024; (5) idioma: inglés, castellano o portugués.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) estudios que no incluyesen pacientes con diagnóstico establecido de trastorno bipolar; (2) pacientes con trastorno depresivo y depresión bipolar en un mismo estudio sin datos analizados de forma independiente; (3) no reportar resultados de interés para el estudio; (4) no tener acceso completo al texto; (5) estudios que versasen sobre otras técnicas de estimulación transcraneal que su mecanismo no se basase en el empleo de campos electromagnéticos, como la estimulación transcraneal por corriente directa; (6) no informase del proceso de selección mediante las guías PRISMA; (7) no cumplierse los criterios de inclusión

Proceso de extracción de datos y síntesis

Para el proceso de extracción de datos los artículos se ordenaron de menor a mayor calidad metodológica, priorizando aquellos que incluyesen solamente ensayos clínicos aleatorizados frente a otro tipo de diseños y que realizasen metaanálisis. Los datos extraídos fueron los siguientes: referencia y fecha de publicación, número y tipo de estudios incluidos, tamaño muestral, objetivos principales y secundarios, resultados principales, parámetros de estimulación magnética transcraneal empleados, el método de valoración de los objetivos planteados y efectos secundarios plasmados. Para su comunicación se ha optado por un enfoque narrativo apoyado en el uso de tablas (**Tabla 2**). Debido a la gran heterogeneidad de los estudios evaluados, no ha sido posible realizar un metaanálisis de los datos obtenidos.

RESULTADOS

Un total de 16 estudios fueron considerados para una lectura en profundidad como se presenta en el diagrama de flujo PRISMA (**Figura 2**). Finalmente, el número de artículos incluidos fue de 7 revisiones sistemáticas, de las cuales 3 realizaron una síntesis estadística (metaanálisis), tras excluir el resto por no cumplir los criterios de inclusión o presentar algún criterio de exclusión.

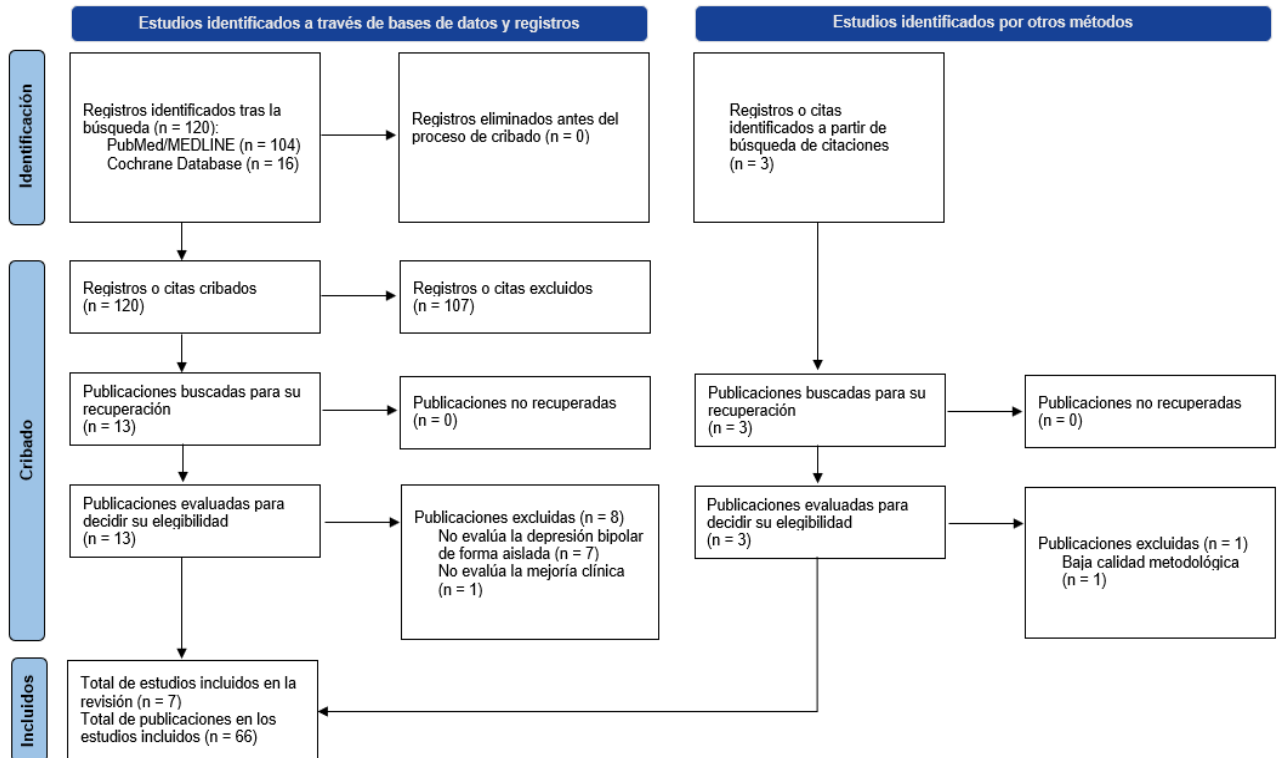


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA. Fuente: elaboración propia

Cantidad de estudios y población estudiada

En la revisión sistemática realizada de estos siete artículos, se evalúan 66 publicaciones independientes, entre los cuales se incluyen informes de casos, estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados. El tamaño de muestra de los estudios fue heterogéneo, abarcando desde n=1 hasta n=76, para hacer un total de N=1164 pacientes incluidos. Solo cuatro de los siete incluyeron en su análisis de forma exclusiva pacientes tratados durante un episodio depresivo. Sin embargo, aquellos estudios que también incluían pacientes en el espectro maníaco realizaron un análisis independiente frente aquellos que pertenecían al polo opuesto del trastorno.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Referencia y diseño	Población a estudio	Objetivos	Resultados principales	Parámetros empleados	Método valoración	Efectos secundarios
Adu et al., 2022. (19) Revisión sistemática de alcance	9 ECAs (N=373)	1° Evaluar la potencial eficacia de la rTMS en pacientes sintomáticos y asintomáticos diagnosticados de trastorno bipolar.	1° La rTMS es una intervención potencialmente eficaz para el tratamiento del trastorno bipolar. 2° Se asocia a mejorías significativas de los síntomas y es bien tolerada.	<u>Intensidad:</u> 110-130% MT <u>Protocolos:</u> · 6: HF-rTMS-F3 · 2: LF-rTMS-F4 · 1: HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4	· HDRS · GAF · MADRS · CGI-S	· Cefalea · Dolor cuero cabelludo · Mareo en las primeras sesiones
Hett et al., 2020. (20) Revisión sistemática	26 estudios (15 ECAs, 3 cohortes, 8 informes de casos) (N=611)	1° Valorar la eficacia de rTMS para reducir síntomas de trastorno bipolar 2° Estimar el perfil de seguridad de la técnica	1° Se observa una posible señal de eficacia para el tratamiento del trastorno bipolar 2° La mayoría de los ECA no reportaron diferencias significativas 3° Es crucial establecer parámetros ideales para una mejor eficacia.	<u>Intensidad:</u> 80-120% MT <u>Protocolos:</u> · 11: HF-rTMS-F3 · 5: LF-rTMS-F4 · 6: HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4 · 3: iTBS-F3 · 1: protocolo no especificado	· HDRS · MADRS · MCCB	· Cefalea, · Cansancio · Mareo · Náuseas · 9 casos de viraje a episodios maníacos o hipomaníacos

Tabla 2. (Continuación)

<p>Konstantinou et al., 2021. (21)</p> <p>Revisión sistemática</p>	<p>23 estudios (21 ECAs y 2 cohortes)</p> <p>(N=558)</p>	<p>1° Determinar la eficacia de la rTMS en el tratamiento del trastorno bipolar</p> <p>2° Abordar las limitaciones en la literatura e ilustrar futuras líneas de investigación</p>	<p>1° La rTMS demuestra potencial para el tratamiento del trastorno bipolar</p> <p>2° No hay suficiente evidencia para asegurar su eficacia ni su extrapolación a la población general.</p> <p>3° Su eficacia eutímica y la reducción de la tasa de suicidio sigue siendo una incógnita.</p>	<p><u>Intensidad:</u> 80-120% MT</p> <p><u>Protocolos:</u> · 5: HF-rTMS-F3 · 4: LF-rTMS-F4 · 6: HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4 · 3: HF-dTMS · 4: iTBS-F3 · 1: cTBS-F4 · 1: protocolo no especificado</p>	<p>· HDRS · HAMA · GAF · MADRS · CGI-S</p>	<p>· Cefalea · Dolor cuero cabelludo · Fatiga.</p> <p>· 3 casos de viraje a episodio maníaco y un caso a episodio hipomaniaco · Un caso de convulsión</p>
<p>Strelnik et al., 2022. (22)</p> <p>Revisión sistemática.</p>	<p>10 estudios (9 ECAs, 1 reporte de casos)</p> <p>(N=259)</p>	<p>1° Evaluar la efectividad de la TMS en la mejora de los síntomas cognitivos en el trastorno bipolar</p>	<p>1° El número de estudios sobre mejoría en sintomatología cognitiva es limitado</p> <p>2° Se observó una mejoría en la fluencia verbal, en la memoria y en patrones de funcionamiento ejecutivo.</p>	<p><u>Intensidad:</u> 80-120% MT</p> <p><u>Protocolos:</u> · 6: HF-rTMS-F3 · 3: HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4 · 1: protocolo no especificado</p>	<p>· MCCB · MME · MoCA · VFT · WCST</p>	<p>· Cefalea · Insomnio · Mareo</p> <p>· Un caso de convulsión que los autores descartan su vinculación al uso directo de la técnica</p>

Tabla 2. (Continuación)

<p>Tee et al., 2020. (23)</p> <p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>8 ECAs (N=257)</p>	<p>1° Sintetizar la información disponible de los ensayos clínicos sobre la eficacia de la rTMS en el trastorno bipolar</p>	<p>1° La rTMS es un tratamiento efectivo para la depresión bipolar</p> <p>2° La inadecuada aleatorización de algunos estudios puede llevar a la sobreestimación de los resultados obtenidos</p>	<p><u>Intensidad:</u> 80-120% MT</p> <p><u>Protocolos:</u> · 2: HF-rTMS-F3 · 1: HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4 · 3: LF-rTMS-F4 · 1: HF-dTMS · 1: iTBS-F3 · 1: protocolo no especificado</p>	<p>· HDRS · MADRS</p>	<p>· Cefalea · Dolor en cuero cabelludo</p> <p>· Un caso de viraje a episodio hipomaniaco que cedió tras cese de estimulación</p>
<p>Nguyen et al., 2021. (24)</p> <p>Revisión sistemática y metaanálisis.</p>	<p>20 ECAs (N=316)</p>	<p>1° Evaluar la eficacia de la rTMS en la depresión bipolar</p>	<p>1° La rTMS puede ser un tratamiento eficaz para el tratamiento de la depresión bipolar.</p> <p>2° Hacen falta ensayos clínicos con una mayor potencia para confirmar los resultados</p>	<p><u>Intensidad:</u> 80-120%MT</p> <p><u>Protocolos:</u> · 10: HF-rTMS-F3 · 5: HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4 · 5: LF-rTMS-F4</p>	<p>· HDRS · MADRS</p>	<p>· No se recogen datos de efectos secundarios de forma sistemática</p> <p>· Se describen dos casos de viraje a episodio maniaco e hipomaniaco</p>

Tabla 2. Continuación

<p>Hsu et al., 2023. (25) Revisión sistemática y metaanálisis.</p>	<p>18 ECAs (N=617)</p>	<p>1º Evaluar diferencias de eficacia en las técnicas de estimulación transcraneal en el tratamiento de la depresión bipolar</p> <p>2º Evaluar la tolerancia de la técnica en función de las tasas de abandono</p> <p>3º Estimar la tasa de efectos adversos graves en cada uno de los protocolos</p> <p>4º Estudiar otras variables como el nivel de ansiedad o calidad de vida</p>	<p>1º Los protocolos de estimulación magnética transcraneal: HF-dTMS y HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4 han demostrado significación estadística para la mejoría de síntomas en la depresión bipolar</p>	<p><u>Intensidad:</u> 80-120% MT</p> <p><u>Protocolos:</u> · 5: HF-rTMS-F3 · 3: HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4 · 1: HF-dTMS · 2: iTBS-F3 · 1: cTBS-F4</p>	<p>· HDRS · MADRS · CGI-S · QOL</p>	<p>· No se recogen reacciones adversas de forma sistemática, solo se mide la tasa de efectos secundarios categorizados como severos: convulsiones, virajes a episodios hipo/maníacos o ideación suicida.</p>
---	---------------------------------	--	---	--	---	--

Abreviaturas: cTBS-F4: Estimulación en ráfagas Theta continua sobre la corteza prefrontal derecha; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; GAF: Evaluación Global del Funcionamiento; HAMA: Escala de Evaluación de Ansiedad de Hamilton; HDRS: Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton; HF-dTMS: Estimulación Magnética Transcraneal profunda de alta frecuencia; HF-rTMS-F3: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal izquierda; HF-rTMS-F3 + LF-rTMS-F4: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal izquierda más de forma secuencial Estimulación magnética Transcraneal repetitiva de baja frecuencia sobre la corteza prefrontal derecha; iTBS-F3: Estimulación en ráfagas Theta intermitente sobre la corteza frontal izquierda; LF-rTMS-F4: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva de baja frecuencia sobre la corteza frontal derecha; MADRS: Escala de Evaluación de Depresión de Montgomery-Åsberg; MCCB: Batería Cognitiva de Consenso MATRICS; MoCA: Evaluación Cognitiva de Montreal; MT: Umbral Motor; VFT: Test de Fluencia Verbal; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

Parámetros evaluados en la revisión sistemática

El rango de intensidad aplicado varió entre el 80-130% del umbral motor en reposo. En n=48 publicaciones la frecuencia se incluyó dentro de los parámetros de la estimulación magnética transcraneal con pulsos repetitivos (1-18Hz; rTMS), mientras que en n=8 la frecuencia se aplicó dentro del rango theta (50Hz; TBS). La localización de la estimulación se suministró en la corteza dorsolateral prefrontal izquierda en n=28 publicaciones; en la corteza dorsolateral prefrontal derecha en n=12; de forma secuencial en la corteza dorsolateral prefrontal izquierda y derecha en n=11, y de forma profunda usando el protocolo de estimulación magnética transcraneal profunda mediante bobinas H1 (18Hz; dTMS) en n=5.

Para evaluar los resultados de los estudios, las escalas que se emplearon fundamentalmente fueron la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) para cuantificar los síntomas depresivos; la escala *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S) para medir la gravedad de la enfermedad, y el cuestionario de *Quality of Life* (QOL) para valorar la calidad de vida de los pacientes. En Strelnik et al., 2022 se emplearon las escalas detalladas en la **Tabla 2** dado que su objetivo se centraba en evaluar la variación de los síntomas cognitivos del trastorno bipolar tras la técnica.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas fueron cefalea y dolor en el lugar de la estimulación descritas en cinco de los siete estudios incluidos en esta revisión sistemática. En Nguyen et al., 2021 (24) no se recogen de forma sistemática los efectos secundarios relacionados con la estimulación magnética transcraneal, aunque si mencionan un caso de viraje a episodio maníaco y otro a hipomaníaco a los diez días del ensayo y que cesaron tras la administración de valproato sódico, lo cual cuestiona su relación con la técnica. Por otra parte, en Hsu et al., 2023 (25) tampoco se recogen de forma sistemática los efectos adversos, sin embargo, sí que hacen un análisis de la tasa de reacciones adversas que consideran graves (convulsión, virajes a episodios hipo/maníacos e ideación suicida) en el cual detallan que se ha observado una tendencia a una mayor incidencia cuando la región estimulada era la corteza dorsolateral prefrontal izquierda.

De los siete estudios incluidos, seis se centraron en medir la mejoría de los síntomas depresivos tras la TMS obteniendo, aunque de forma moderada, resultados positivos de forma general. El artículo restante (Strelnik et al., 2022 (22)) estimó la variación de síntomas cognitivos arrojando resultados potencialmente positivos a pesar de que en la mayoría de los ensayos no se valoraba esta faceta de forma específica, siendo valorada en el contexto de evaluar la seguridad de la TMS, como parte integral de la mejora global de los pacientes o como predictor de la eficacia del procedimiento.

Estudios incluidos

En estudio realizado por Adu et al., 2022. (19) se realiza una búsqueda restringida a diagnósticos de trastornos bipolares. En él, se incluyeron nueve ensayos clínicos que versasen sobre el uso de la estimulación magnética transcraneal en el trastorno bipolar para el tratamiento de los síntomas depresivos. Los resultados obtenidos arrojan resultados dispares, siete de los nueve estudios arrojan datos favorecedores de la técnica, mientras que los otros dos no evidencian mejoría clínica. No se demuestra superioridad en cuenta a la estimulación de la corteza dorsolateral prefrontal derecha respecto a la izquierda. En cuanto a los efectos secundarios descritos, lo más frecuentes son cefalea y dolor en el cuero cabelludo, los cuales mejoran tras las estimulaciones sucesivas o tras completar la sesión. Solo un estudio de once personas de los nueve incluidos realizó un seguimiento de la remisión de los síntomas al año, hallando que los beneficios obtenidos en el tratamiento agudo eran predictores positivos de persistencia de la remisión al año.

Hett et al., 2020. (20) realizó una búsqueda del uso de la TMS en los episodios maníacos, depresivos y mixtos del trastorno bipolar, excluyendo protocolos como la estimulación magnética transcraneal profunda y realizando un análisis independiente para uso en los diferentes episodios. En total, incluye 26 publicaciones de diseños diferentes (**Tabla 2**) que evalúan la técnica en la depresión bipolar. Los resultados obtenidos son de forma general positivos a través de las diferentes publicaciones, siendo más favorables en aquellos con diseño de series de casos y estudios de cohortes. La mayoría de los efectos secundarios descritos fueron leves, predominando la cefalea y el dolor en el cuero cabelludo en prevalencia. Ninguna publicación reportó ningún caso de convulsiones, pero sí nueve casos de virajes maníacos/hipomaníacos de los cuales seis aplicaron protocolos de alta frecuencia. Sin embargo, la información contenida sobre los casos de viraje era poco detallada, por lo que no se pudieron determinar factores predictores de estos eventos.

La revisión sistemática realizada por Konstantinou et al., 2021. (21) tiene como objetivo evaluar el uso de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de los episodios maníacos, depresivos y mixto, realizando un análisis independiente de cada uno. Se incluyeron 23 estudios sobre la depresión bipolar obteniendo resultados bastante dispares, desde evidencia a favor de la eficacia de la técnica hasta la no significación ni superioridad al placebo. En la revisión se demostró que la técnica era bien tolerada generando como efecto adverso más frecuente cefalea y molestias en el lugar de la aplicación. Se describe en una de las publicaciones un caso de convulsión al aplicar un protocolo de estimulación magnética transcraneal profunda (dTMS) que fue autolimitada. La duración de la remisión del efecto eutímico de la técnica no se pudo valorar por la falta de datos respecto al seguimiento de los casos.

Strelnik et al., 2022. (22) realizaron una búsqueda restringida a pacientes con depresión bipolar con el objetivo de determinar el efecto de la estimulación magnética transcraneal en la mejora de los síntomas cognitivos del trastorno bipolar. Para ello se

incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorizados y una serie de casos que valoraron la mejoría de los síntomas aplicando sendas escalas (**Tabla 2**). Solo en cinco de los diez estudios el análisis de los cambios cognitivos fue el tema central del estudio, mientras que en el resto fueron evaluados junto con los síntomas depresivos. Se observó que la técnica es segura desde el punto de vista cognitivo y que ofrecía cierta mejoría en algunos ámbitos (**Tabla 2**).

En la revisión sistemática y metaanálisis realizada por Tee et al., 2020. (23) se realizó una búsqueda sobre el empleo de la estimulación magnética transcraneal en los episodios maníacos, depresivos y mixtos del trastorno bipolar, realizando un análisis estadístico independiente para cada uno. Para ello se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados arrojaron una mejoría pequeña en los scores de depresión y de remisión comparado con el placebo. El número de personas que es necesario tratar que se obtuvo en el metaanálisis fue ligeramente superior (NNT=10) que los obtenidos en los metaanálisis realizados en pacientes con depresión unipolar (NNT=8). No se reportaron eventos adversos graves, pero sí un viraje a episodio maníaco relacionado con el uso de la técnica que cedió tras el cese de la estimulación.

Nguyen et al., 2021. (24) realizaron una revisión y metaanálisis de los estudios publicados sobre la aplicación de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la depresión bipolar. Se incluyeron veinte ensayos clínicos aleatorizados para realizar el análisis estadístico. Los resultados demostraron una significación estadística a favor del tratamiento activo con TMS frente al placebo. El análisis por subgrupos en función de la localización del estímulo no obtuvo significación estadística a favor de la estimulación izquierda o derecha, si bien la mayoría de la población estudiada aplicaron un protocolo basado en la estimulación izquierda, por lo que es posible que el análisis no fuese lo suficientemente potente para discriminar las diferencias.

Por último, la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Hsu et al., 2023. (25) tiene como objetivo evaluar las diferentes técnicas no invasivas de estimulación cerebral en el tratamiento de la depresión bipolar para discriminar si existe alguna que sea superior al resto, mediante un análisis estadístico independiente para cada uno. Dentro de la estimulación magnética transcraneal, se incluyen 18 ensayos clínicos aleatorizados con placebo en los cuales se obtuvo una significación estadística de superioridad de los protocolos de estimulación magnética transcraneal profunda y estimulación secuencial frente al resto. También se determinó como baja la tasa de efectos secundarios categorizados por el estudio como severos: convulsiones, virajes a episodios hipo/maníacos o ideación suicida

DISCUSIÓN

Calidad de los estudios

El auge de las técnicas no invasivas estimuladoras del sistema nervioso central parte del interés creciente en la medicina moderna de intervenir sobre los pacientes de forma que se vulnere lo menos posible su integridad física y que genere la menor molestia o inconvenientes sobre el individuo. Durante las últimas décadas, procedimientos como la estimulación magnética transcraneal ha ido incrementando el número de indicaciones en patologías psiquiátricas, siendo reciente su aprobación por la FDA en el tratamiento de la depresión mayor resistente a fármacos con resultados prometedores. Consecuentemente y siguiendo la secuencia lógica, se ha propuesto su uso para el tratamiento de los episodios depresivos del trastorno bipolar, un trastorno del ánimo crónico y complejo cuyo armamento terapéutico para dichos episodios es escaso y poco satisfactorio.

En esta revisión sistemática se recopilamos los estudios disponibles hasta el momento en la literatura médica con el objetivo de evaluar la eficacia de la estimulación magnética transcraneal en la depresión bipolar. Una de las principales limitaciones al realizar la búsqueda es la escasez de estudios que diferencien entre episodios depresivos con diagnóstico de trastorno bipolar y trastornos depresivos y, si bien lo distinguen, no todos los estudios realizaban un análisis independiente entre ambos. A pesar de que el trastorno bipolar se considera una entidad nosológica independiente desde hace aproximadamente un siglo, tan solo hace dos décadas se han incluido parámetros en los ensayos clínicos para diferenciarlos y generar evidencia científica específica de este trastorno. Por lo tanto, además de la carestía de estudios básicos sobre la estimulación magnética transcraneal en el trastorno bipolar, la fundamentación teórica que sustente la fisiopatología del trastorno y la indicación de la técnica dista de ser la ideal.

La mayoría de las publicaciones recogidas en las revisiones incluidas tienen un tamaño muestral reducido (media = 17,63; desviación estándar = 16,58). De entre los diseños recogidos hay una gran variabilidad entre ensayos clínicos, estudios de cohortes e informes de casos. El estudio que más series de casos incluye es el de Hett et al., 2020 (20), con el objetivo de recabar información más detallada de los pacientes que podrían asociarse con un riesgo de viraje afectivo aumentado. Sin embargo, este tipo de diseño no permite hacer ninguna inferencia de causalidad entre los datos recogidos, ya que carece de brazo comparador y es un tipo de estudio con un riesgo de sesgos especialmente elevado. El diseño correcto en caso de que quisiésemos valorar las características de los pacientes y asociarlo a un riesgo relativo superior de viraje afectivo sería un estudio de cohortes (a poder ser prospectivo) o un ensayo clínico que, si bien poseen un coste superior, en caso de una recopilación minuciosa de variables confusoras y otros datos de los afectos, nos permitirían una correcta asociación causal.

Otra limitación de las publicaciones disponibles incluidas fue su baja calidad metodológica. Parámetros fundamentales como la intensidad, la frecuencia, la localización y el protocolo empleado no fueron recogidos en la totalidad de los estudios lo cual pone en duda la veracidad de los resultados de aquellos artículos que no lo especifican. Tampoco se recogieron de forma sistemática en todos los estudios datos sobre la fase actual de los pacientes con depresión bipolar y si estaban con tratamiento farmacológico concomitante, si lo suspendieron para realizar la estimulación o nunca habían recibido medicación para su trastorno. Por lo que no se pueden realizar inferencias sobre si la efectividad de la técnica es superior o inferior al tratamiento clásico ni determinar si su uso en la práctica diaria quedará relegado a una tercera línea de actuación tras el fracaso farmacológico como está indicado en el trastorno depresivo. Esto es comprensible dado la fase incipiente de la investigación de la estimulación magnética transcraneal en el trastorno bipolar, siendo más pertinente responder si la técnica es eficaz antes de adentrarse a compararlo con el tratamiento clásico. Sin embargo, debido a la carencia de los datos descritos tampoco se pueden hacer afirmaciones sólidas sobre si la estimulación incrementa el riesgo de viraje a episodios maníacos o hipomaníacos o es debido a la ingesta concomitante de fármacos o dado el carácter cíclico del trastorno.

Heterogeneidad

A lo largo de los estudios es notable la elevada heterogeneidad respecto a los parámetros empleados. En primer lugar, si bien el empleo del umbral motor como medida para establecer la intensidad a administrar en las sesiones nos asegura una correcta estimulación interpersonal y constituye una forma de estandarizar ese parámetro, la realidad es que la gran variabilidad que existe en el rango empleado habitualmente (desde el 80% hasta el 130% del umbral motor en algunos estudios) dificulta determinar cuál sería la intensidad ideal para la mayoría de la población. Si bien la mayoría de los estudios emplean las escalas de Depresión validadas de Hamilton o de Montgomery-Åsberg para medir los síntomas depresivos antes y después de la estimulación, estas no están exentas de diferencias entre ambas y valoran ítems distintos. La MADRS es más sensible a los cambios en los síntomas y no enfatiza tanto en los síntomas somáticos como lo hace la escala de Hamilton (26, 27). Aunque de forma general se podría hacer una comparación entre estudios que emplean escalas diferentes dado su similitud, el hecho de que en la práctica haya dos escalas validadas que se aplican en una proporción similar supone una dificultad añadida a la hora de realizar análisis estadísticos y generalizar resultados. Por lo que lo ideal sería o bien emplear una de las dos escalas en todos los ensayos, aplicar ambas o crear otra escala que considere las características diferenciales de las dos para armonizar los resultados obtenidos.

El método de localización del lugar de colocación de las bobinas supone otra fuente de heterogeneidad. Gran parte de los estudios emplearon el método de los 5 cm (colocar la bobina 5cm hacia la cara anterior respecto a la localización que estimula el primer interóseo dorsal de la mano) que no es tan precisa debido a la variedad interpersonal, mientras que el resto emplearon el actual gold estándar que consiste en el uso de sistemas de neuronavegación. Ambos métodos proporcionan ventajas y desventajas frente al otro.

Mientras que el método de los 5 cm nos puede proporcionar una información sobre la eficacia en la práctica clínica diaria, ya que realizar técnicas como la resonancia magnética de forma rutinaria a cada paciente sometido a la estimulación supondría un coste sanitario inviable, el uso de sistemas de neuronavegación nos aporta información muy valiosa además de asegurar que estimulamos la zona indicada. Gracias a la información suministrada por los sistemas de neuronavegación, permitiría el desarrollo de modelos cerebrales y redes neuronales que pudiesen promover el conocimiento no solo de la propia estimulación magnética transcraneal, sino del funcionamiento del cerebro y sus interconexiones y de la psicofisiopatología del trastorno bipolar, que debido a la tendencia a lo largo historia de extender los modelos propuestos en el trastorno depresivo está poco caracterizada. El principal inconveniente del empleo sistemático de sistemas de neuronavegación en la investigación es que además de incrementar los costes supondría una mayor carga para aquellos pacientes dispuestos a participar dado la molestia de realizar más procedimientos o debido a la claustrofobia que genera la resonancia magnética en algunos pacientes, incrementando la tasa de abandono de los ensayos y generando una falsa sensación de baja tolerancia a la estimulación magnética transcraneal.

Placebo

Conseguir que los pacientes en el brazo de control con placebo no descubran en que brazo del estudio han sido asignados es complicado, ya que la bovina produce una sensación de vibración, genera un ruido moderado y produce cierta contracción de los músculos superficiales que es difícil simular. Con el objetivo de enmascarar y simular todo esto, se desarrolló una bovina placebo que consigue imitar las sensaciones descritas, convirtiéndose en el gold estándar para cualquier ensayo que emplee placebo. Sin embargo, gran parte de las publicaciones enmascaraban mediante la colocación de la bovina activa a 45° entre otros métodos. Esto supone una vulneración del enmascaramiento, pero sobre todo al colocar la bovina a 45° se produce una cierta estimulación cerebral que puede falsear los resultados obtenidos e invalidar la validez del brazo control.

Variantes de la estimulación magnética transcraneal

Bajo el concepto de estimulación magnética transcraneal repetitiva se incluyen numerosos protocolos que varían entre frecuencia de los pulsos aplicados y lugar de aplicación. Los principales protocolos analizados en esta revisión incluyen: rTMS aplicado en la corteza dorsolateral prefrontal izquierda con alta frecuencia, en la corteza dorsolateral prefrontal derecha con baja frecuencia y aplicado de forma secuencial primero en el córtex izquierdo seguido del derecho; Estimulación Magnética Transcraneal profunda (dTMS) que mediante las bovinas H consigue estimular hasta los 6 centímetros de profundidad cortical, y protocolos de Estimulación en Ráfagas Theta (TBS) de forma intermitente sobre la corteza dorsolateral prefrontal izquierda como de forma continua sobre la corteza dorsolateral derecha. Debido a su mayor antigüedad y dado que no requiere de bovinas especiales, el protocolo que consta con más estudios es el de la estimulación magnética transcraneal repetitiva. La gran variedad de protocolos complica su estudio puesto que incrementa

enormemente la cantidad de estudios necesarios para la investigación del procedimiento. No basta solo con determinar si un determinado protocolo es eficaz o no, sino que es imprescindible evaluar la superioridad o no inferioridad entre ellos para así conseguir la mayor eficiencia en la práctica clínica.

Suicidio

La tasa de suicidio es especialmente elevada entre los pacientes con trastorno bipolar y supone un reto para la elección del tratamiento, sin embargo, no hay ningún estudio que valore de forma específica los efectos de la TMS en la ideación suicida de esta población. La principal limitación para su investigación es la dificultad de plantear estudios con un diseño que nos permita crear asociaciones de causalidad con la técnica, quedando relegada la fuente de información a estudios observacionales con las inconvenientes que esto genera.

Síntomas depresivos y cognitivos

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática arrojan resultados, aunque modestos, positivos para la eficacia de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de los síntomas depresivos del trastorno bipolar medido por las escalas HDRS y MADRS. Los artículos que ofrecían hallazgos más positivos fueron aquellos con diseño observacional o las series de casos. Sin embargo, este tipo de diseños no son los adecuados para evaluar un trastorno crónico que se caracteriza por fluctuar entre episodios maníacos y depresivos. Por lo tanto, las conclusiones de este tipo de estudios podrían ser debidas a la remisión espontánea de la historia natural de la enfermedad y no a causa de la estimulación magnética transcraneal (2). Respecto a los síntomas cognitivos que suponen tanta carga de enfermedad en los afectos, hay pocos estudios que lo evalúen de forma directa pero la evidencia actual sugiere que puede tener efectos beneficiosos sobre la fluencia verbal, la memoria y los patrones de funcionamiento ejecutivo. Como conclusión, los resultados son más moderados comparados con los obtenidos en los estudios realizados en pacientes con trastorno depresivo, lo cual refuerza la idea de que el sustrato fisiopatológico del trastorno bipolar es diferente y por lo tanto es necesario un mayor número de ensayos clínicos con una mejor calidad metodológica.

Comparación de los diferentes protocolos

En el estudio realizado por Hsu et al. (25) se ha alcanzado significación estadística de la superioridad de la estimulación profunda y de la estimulación repetitiva de forma secuencial sobre la corteza izquierda y derecha frente al resto de protocolos estudiados. No obstante, otros protocolos como el de la estimulación en ráfagas Theta tenían muy poca población como para afirmar que no son efectivas. La realización de un mayor número de estudios con estos protocolos sería relevante para poder compararlo, especialmente la TBS dado que sus sesiones duran la mitad que la TMS y por lo tanto supondría una menor carga para los pacientes y una mayor eficiencia.

Perfil de seguridad

En cuanto al perfil de seguridad, la estimulación magnética transcraneal ha demostrado ser una técnica segura con pocos efectos secundarios. El efecto secundario descrito más prevalente es la cefalea seguida de la molestia en el lugar de la aplicación, ambos resolviéndose tras el cese de la estimulación. Respecto a los efectos secundarios graves recogidos en la literatura, se han podido observar algunos casos aislados de convulsiones y virajes a episodios maníacos/hipomaníacos. La información disponible en cuanto a tratamientos concomitantes y estado previo de estos casos es limitada, por lo que, si bien podemos afirmar la asociación, serían necesarios estudios más robustos con estos factores descritos para evaluar interacciones farmacológicas y para estimar la prevalencia de forma veraz. Hsu et al. (25) señala la tendencia a una mayor proporción de estas reacciones adversas cuando el protocolo aplicado era de alta frecuencia en la corteza dorsolateral prefrontal izquierda. Esto es congruente con la literatura disponible, dado que en las guías de seguridad de la estimulación magnética (12) se describe como antes de establecerse parámetros de seguridad en cuanto a frecuencia se observaba una mayor tasa de efectos adversos.

Limitaciones y líneas futuras

- La principal limitación de esta revisión es el tamaño muestral reducido y la baja calidad metodológica de los estudios.
- Hay escasos artículos que incluyan de forma exclusiva participantes con diagnóstico de trastorno bipolar.
- La mayoría de las publicaciones se centran en el tratamiento del episodio agudo por lo que no se pueden hacer afirmaciones sobre la eficacia como tratamiento de mantenimiento.
- Todos los estudios han sido realizados en pacientes mayores de dieciséis años por lo que no se pueden realizar inferencias en población menor.
- El número de ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia de la estimulación magnética transcraneal frente a la farmacoterapia o en pacientes *naïve*.
- Es necesario el desarrollo de mejores aparatos placebo que permitan el correcto enmascaramiento de los ensayos clínicos

Como líneas futuras de investigación se deberían plantear nuevos ensayos clínicos aleatorizados que recopilen de forma sistemática la fase actual de los pacientes, tratamiento concomitante y el protocolo suministrado, y que evalúen a largo plazo los efectos de la estimulación magnética transcraneal más allá del episodio agudo. El diseño de estos estudios plantea desafíos entre los cuales se incluyen la necesidad de generar brazos comparadores entre los diferentes protocolos y el uso de sistemas de neuronavegación que permitan desarrollar modelos fisiopatológicos del trastorno bipolar.

CONCLUSIÓN

- La estimulación magnética transcraneal parece tener efectos positivos sobre los síntomas depresivos del trastorno bipolar, pero más moderados que los obtenidos en el trastorno depresivo.
- Es necesario un mayor número de estudios que evalúen los síntomas cognitivos de forma sistemática, en lugar de evaluarlos como un criterio de mejora global, para poder realizar aseveraciones sólidas sobre los parámetros que más se ven beneficiados.
- Aunque se sugiere que los protocolos de estimulación secuencial y profunda son superiores al resto, se requiere un mayor número de estudio con los protocolos más recientes para afirmarlo de forma robusta.
- Se ha demostrado que la estimulación magnética transcraneal es una técnica segura con poca prevalencia de efectos secundarios, a pesar de ello, es necesaria una mejor caracterización de los individuos en futuros estudios para estimar la tasa de efectos adversos graves y de factores que los favorezcan.
- La escasez de estudios que versen sobre la ideación suicida tras la estimulación nos impide realizar inferencias sobre si se ve alterada con la técnica.
- Es de vital importancia la investigación sobre el sustrato psicofisiopatológico del trastorno bipolar para el desarrollo de mejores modelos que permitan la optimización de los nuevos tratamientos.
- La evidencia actual se basa en estudios de tamaño muestral reducido y de escasa calidad metodológica, por lo que son necesarios un mayor número de ensayos clínicos con mayor tamaño muestral que inferir los resultados a la población general. Además, es imprescindible diseñar estudios con brazos comparadores entre los diferentes protocolos y con pacientes fármaco-naïve/tratamiento clásico para determinar el protocolo más eficiente y el escalón terapéutico adecuado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pies R. The historical roots of the “bipolar spectrum”: Did Aristotle anticipate Kraepelin's broad concept of manic-depression? *Journal of Affective Disorders* 2007 -01-16;100(1-3):7.
2. Goes FS. Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ* 2023 -04-12.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013
4. World Health Organization. *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics* (11th ed.). Geneva: World Health
5. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Current Medical Research and Opinion* 2019 -08-05;35(11):1993.
6. Magioncalda P, Martino M. A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2021 -04-15;27(1):202.
7. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med* 2020 -07-02;383(1):58.
8. Merikangas KR, Jin R, He J, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2012 -11-01;68(3).
9. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2015-09-18.
10. Shamabadi A, Karimi H, Cattarinussi G, Moghaddam HS, Akhondzadeh S, Sambataro F, et al. Neuroimaging Correlates of Treatment Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Bipolar Depression: A Systematic Review. *Brain Sciences* 2023 -05-15;13(5).
11. Ferrari A. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry* 2022 -01-10;9(2):137.
12. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 2009 -10-14;120(12):2008.
13. 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 Stimulation* 2016 -03-16;9(3):336.

14. Barker, A.T.; Jalinous, R.; Freeston, I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985, 325, 1106–1110
15. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *The Frontal Lobes* 2019:73.
16. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. The Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Device and Foundational Techniques. *Transcranial Magnetic Stimulation* 2014:3.
17. Lefaucheur J. Transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects* 2019:559.
18. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 2007 - 07;55(2):187.
19. Adu MK, Eboreime E, Sapara AO, Agyapong VIO. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulations for the Treatment of Bipolar Disorder: A Scoping Review. *Behavioral Sciences* 2022 -07-30;12(8).
20. Hett D, Marwaha S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2020 -01;10.
21. Konstantinou G, Hui J, Ortiz A, Kaster TS, Downar J, Blumberger DM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disorders* 2021 -05-26;24(1):10.
22. Strelnik A, Strelnik S, Markina E, Zakharov A, Kolsanov A, Smirnova D. The Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Functioning in Bipolar Depression: A Systematic Review. *Psychiatr Danub.* 2022 Sep;34(Suppl 8):179-188. PMID: 36170725.
23. Tee MMK, Au CH. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Bipolar Disorder. *Psychiatr Q* 2020 -08-29;91(4):1225.
24. Nguyen TD, Hieronymus F, Lorentzen R, Mcgirr A, Østergaard SD. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2021-01; 279:250.
25. Hsu C, Chou P, Brunoni AR, Hung K, Tseng P, Liang C, et al. Comparing different non-invasive brain stimulation interventions for bipolar depression treatment: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2023 -12-05;156.
26. Williams J, Kobak K. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (SIGMA). *Br J Psychiatry.* 2008;192(1):52-58.
27. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23:56-62.

28. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
29. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno Bipolar. 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/18.
30. Boland RJ, Verduin ML, Ruiz P, eds. Trastorno bipolar. En: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12th ed. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2022. p. 470-495
31. Bernardo Arroyo M, et al. Consenso Español sobre el uso de la Terapia Electroconvulsiva en el tratamiento de los trastornos mentales. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2018;11(4):209-220.