

Trabajo original
breve*Estimulación magnética transcraneal para tratamiento de la depresión resistente al tratamiento farmacológico*

Eficacia y seguridad del protocolo Lyford-Pike (12.000 pulsos hora/día)

Autores

**Alexander George
Lyford-Pike
Peirano**

Médico psiquiatra. Ex asistente interino de la Cátedra de Psiquiatría de la Universidad de la República (Udelar). Director del Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo (IPM). Expresidente de la Sociedad de Psiquiatría Biológica del Uruguay. Socio emérito de la Sociedad de Psiquiatría Biológica del Uruguay. Miembro de la Sociedad de Psiquiatría del Hospital McLean de Harvard, filial de la Facultad de Medicina de Harvard.

<https://orcid.org/0009-0004-0630-0212>**Gonzalo Erlatz
Medina**

Licenciado en Psicología. Magíster en Psicoterapia Cognitivo Conductual y Sistémica. Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo (IPM).

<https://orcid.org/0009-0003-3453-2865>**Martín Carlos
Schweizer Arigón**

Licenciado en Psicología. Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo (IPM).

<https://orcid.org/0009-0002-1540-8562>

Correspondencia:
gonzalo.erne@gmail.com

Resumen

La estimulación magnética transcraneal repetitiva ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la depresión resistente, pero su duración estándar es prolongada. Este estudio evaluó la seguridad y eficacia del protocolo acelerado Lyford-Pike, que aplica 12.000 impulsos diarios (divididos en dos sesiones de 6000) durante 5 a 15 días, con una frecuencia de 10 Hz y al 120 % del umbral motor. Se incluyeron 39 pacientes con depresión resistente que continuaban en tratamiento con antidepresivos y psicoterapia. Las puntuaciones en el Inventario de Depresión de Beck (BDI-I) fueron medidas al inicio y a los días 5, 10 y 15. Los resultados mostraron que el 53,85 % de los pacientes remitieron al final del tratamiento, y el 61,54 % experimentaron una mejoría significativa. El protocolo fue bien tolerado, con un solo caso de cefalea transitoria como efecto adverso. Estos resultados sugieren que el protocolo Lyford-Pike es una opción eficaz y segura para la depresión resistente, aunque se necesitan estudios adicionales para evaluar su durabilidad a largo plazo.

Palabras clave

*estimulación magnética transcraneal
depresión resistente
protocolo acelerado
tratamiento farmacológico
protocolo Lyford-Pike*

Summary

Repetitive transcranial magnetic stimulation has proven effective for treating treatment-resistant depression, but the standard protocol is time-consuming. This study evaluated the safety and efficacy of the accelerated Lyford-Pike protocol, which delivers 12,000 pulses per day (divided into two sessions of 6,000) over 5 to 15 days, at a frequency of 10 Hz and 120% of the motor threshold. Thirty-nine patients, who continued with antidepressants and psychotherapy, were included. Beck Depression Inventory (BDI-I) scores were measured at baseline and on days 5, 10, and 15. Results showed that 53.85% of patients achieved remission by the end of treatment, and 61.54% experienced significant improvement. The protocol was well tolerated, with only one case of transient headache as an adverse event. These findings suggest that the Lyford-Pike protocol is an effective and safe option for, although further studies are needed to assess its long-term durability.

Keywords

*transcranial magnetic stimulation
treatment resistant depression
accelerated protocol
pharmacological treatment
Lyford-Pike protocol*

Nota: Este artículo fue aprobado por la editora Sandra Romano. Recibido: 24 de mayo de 2023 / Aceptado: 2 de diciembre de 2024

Introducción

La depresión es una de las enfermedades psiquiátricas que más afecta y prevalece en la población general, y desafortunadamente un tercio de los pacientes con depresión severa no responde a los tratamientos convencionales, como la terapia y la medicación psiquiátrica.¹

En el intento de dar respuesta a las personas con depresión resistente al tratamiento psiquiátrico es que surge la alternativa de la estimulación magnética transcraneal (EMT).

La EMT es una forma de neuromodulación, una técnica no invasiva y no convulsiva en la que una bobina electromagnética especialmente diseñada se coloca contra el cuero cabelludo del paciente para entregar un pulso magnético corto y potente que induce corrientes eléctricas en la corteza cerebral, para así modular la actividad neuronal.²

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) ha demostrado seguridad y eficacia para la depresión resistente al tratamiento (DRT), pero requiere un tratamiento diario durante 4-6 semanas.³

Con el objetivo de mejorar la calidad del tratamiento de los pacientes con DRT, se comienzan a utilizar protocolos diferentes y más amenos para los pacientes. Estos reciben la denominación de estimulación magnética transcraneal acelerada (EMTa), la cual consiste en aplicar el mismo número de pulsos de la EMTr pero en períodos de tiempo más cortos, siendo estos de unos pocos días. Esto conlleva ventajas para el paciente en términos de acceso y aceptación del tratamiento.⁴ Cabe destacar que existe más de un tipo de protocolo acelerado, entre los cuales se destacan el theta burst y el SAINT.

Una gran ventaja de los protocolos acelerados es que el efecto antidepresivo puede observarse en pocos días en lugar de las varias semanas que suelen ser necesarias para una plena eficacia de la medicación y/o la psicoterapia. En estudios anteriores realizados con esta modalidad, se observó que tras el tratamiento con EMTa la depresión y la ansiedad disminuían

significativamente y las mejoras persistían entre 3 y 6 semanas después.⁵

En nuestro afán de continuar buscando mejores resultados, e inspirados en algunos protocolos EMTa, en el Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo (IPM) creamos nuestro propio protocolo acelerado, al cual llamamos protocolo Lyford-Pike, que consiste en proporcionar al paciente 12.000 impulsos cada día, divididos en 2 sesiones de 6000 cada una, con una pausa de 5 minutos entre sesiones. Se utilizó una frecuencia de 10 Hz y una intensidad equivalente al 120% del umbral motor del paciente. La duración de cada tren fue de 4 segundos y el intervalo entre ellos de 8 segundos, siendo la duración de cada sesión de 25 minutos. El número de días propuesto al inicio del tratamiento oscila entre 5 y 15 en función de la evolución clínica.

El protocolo de Lyford-Pike se asemeja al protocolo acelerado en la cantidad total de horas previstas (15). En lo que difiere es en el sistema de refrigeración de nuestro aparato, que consiste en enviar aire frío a 17 grados Celsius a la bobina, a través de una bomba de vacío industrial que permite dosificar la máquina a 12.000 pulsaciones al día/hora. Gracias a esto podemos distribuir y gestionar las sesiones de forma más parecida al protocolo estándar, generando entonces que el proceso sea menos costoso e invasivo en tiempo para los pacientes, ya que no consume muchas horas al día, y se estima conseguir resultados entre 1 y 3 semanas.

Metodología

Tipo de estudio. Este estudio es de tipo cuasiexperimental sin grupo de control. Se evaluó la eficacia de la estimulación magnética transcraneal administrada en un grupo de pacientes adultos diagnosticados con depresión resistente al tratamiento (DRT). La naturaleza longitudinal del estudio permite monitorear el progreso y los cambios en los síntomas depresivos en varios momentos del tratamiento.

Criterios de selección

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años, Diagnóstico de depresión moderada a severa resistente al tratamiento, con historial de uso de más de un antidepresivo, puntuación inicial superior a 18 en el Inventario de Depresión de Beck (BDI-I).

Criterios de exclusión. Interrupción del tratamiento previo, datos incompletos en el BDI-I que dificultan evaluar la eficacia del tratamiento, antecedentes o presencia actual de foco epiléptico, uso de dispositivos intracraniales metálicos, diagnóstico de enfermedades adicionales como Alzheimer, accidentes cerebrovasculares (ACV), trastornos psicóticos, antisocial o borderline.

Participantes

El estudio incluyó a 39 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión. Todos los participantes estaban bajo tratamiento con antidepresivos y psicoterapia en el momento de inicio del estudio.

Procedimiento

Intervención. Los pacientes recibieron tratamiento de estimulación magnética transcraneal (EMTa) en el Instituto de Psiquiatría y Psicología de Montevideo (IPM), utilizando un dispositivo Magstim Rapid 2 con una bobina en forma de ocho colocada

Evaluación de resultados. Las evaluaciones se realizaron en cuatro puntos temporales: antes del tratamiento (día 0), y en los días 5, 10 y 15. En cada momento, los pacientes completaron el Inventario de Depresión de Beck (BDI-I) de forma autoadministrada, lo cual permitió medir la evolución de sus síntomas depresivos. Estas evaluaciones fueron posteriormente revisadas y analizadas por los investigadores. Además de las evaluaciones del BDI-I, cada paciente tuvo una entrevista clínica con un psiquiatra en cada

punto de evaluación para identificar posibles efectos secundarios y realizar un seguimiento clínico de su estado mental.

Criterios de eficacia. Se consideró que los pacientes respondieron al tratamiento al mostrar una reducción del 50 % o más en la puntuación del BDI-I con respecto a la línea base.

Se consideró que los pacientes estaban en remisión si alcanzaban una puntuación inferior a 11 en el BDI-I al finalizar el tratamiento.

Recolección de datos

Todos los datos, incluidas las puntuaciones del BDI-I y las observaciones de los psiquiatras en las entrevistas clínicas, fueron registrados en las historias clínicas de cada paciente. Esto permite una recopilación sistemática de información relevante para análisis posteriores y el seguimiento de la evolución clínica de cada participante.

Consideraciones éticas

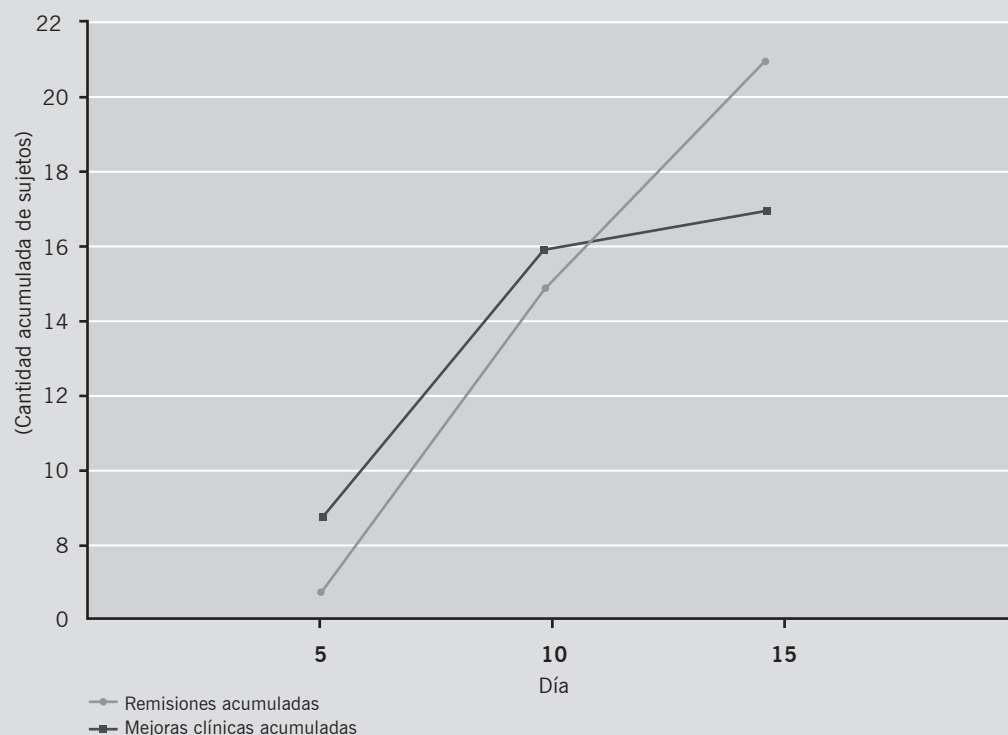
Se contó con el aval de la Comisión de Ética del Hospital Británico para realizar el siguiente estudio y la publicación de los datos obtenidos.

Análisis de datos y resultados

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa Stata versión 12. De 49 posibles sujetos, se incluyeron 39 para el estudio. Eran hombres 13 pacientes, y mujeres eran 26. La edad media era de 46 años y el 83 % presentaba comorbilidad psiquiátrica, la mayoría trastornos de la personalidad.

Al cabo de 5 días hubo 7 (17,95 %) remisiones y 9 (23,08 %) casos de mejoría clínica. En el día 10, 8 (21,05 %) sujetos más alcanzaron la remisión y también otros 7 (18,42 %) lograron una mejoría clínica. En el día 15, 6 (19,35 %) pacientes más alcanzaron la remisión, pero solo 1 (3,23 %) paciente logró una mejoría clínica (figura 1).

Figura 1 | Evolución acumulada de remisiones y mejoras clínicas



Podemos concluir que, de un total de 39 sujetos, 21 remitieron al final de las tres instancias, es decir, el 53,85 % (siendo el 80 % de estos casos de sexo femenino). A su vez, 3 participantes, a pesar de no lograr la remisión, pudieron obtener una mejoría clínica, lo que representaría el 15,79 % de los sujetos restantes (es decir, 3 de los 19 sujetos restantes); dichos sujetos eran todos de sexo femenino. Por tanto, podemos decir que el 61,54 % de los casos (24 de 39) experimentaron una mejoría significativa (figura 2).

Debate

Durante el estudio, no se observaron convulsiones, y solo un paciente reportó cefalea leve tras el primer día de tratamiento, lo cual remitió con el uso de analgésicos comunes. En cuanto a los resultados, el protocolo Lyford-Pike mostró una alta efectividad en la remisión de la depresión resistente al tratamiento (DRT), con un 53,85 % de los pacientes alcanzando la remisión al finalizar las tres fases del estudio. Este porcentaje es considerablemente mayor en comparación con otros estudios de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) acelerada. Por ejemplo, en un metaanálisis de EMTr acelerada la tasa promedio de remisión fue del 30 %, mientras que la tasa de respuesta fue del 45.5 %.⁶

A su vez, cabe destacar que los datos arrojados en esta investigación sugieren que las mujeres tuvieron una respuesta al tratamiento

Figura 2 | Distribución de resultados finales

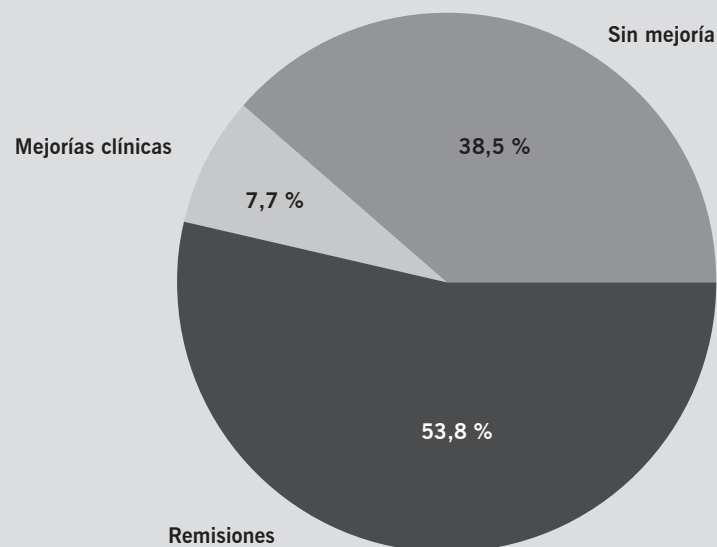
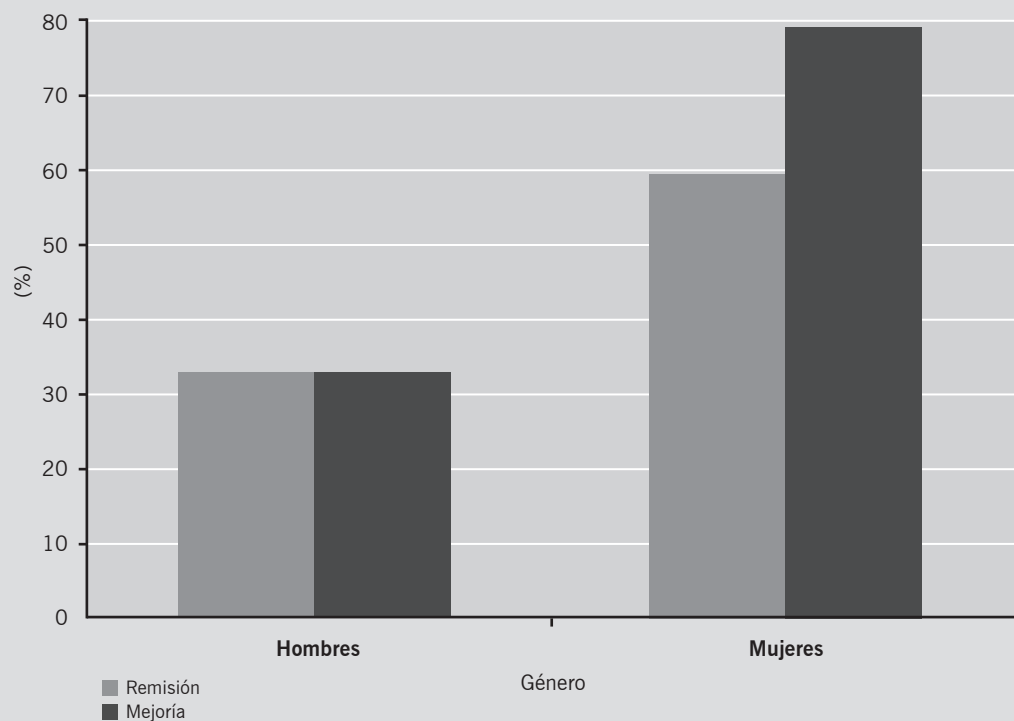


Figura 3 | Porcentaje de respuesta al tratamiento por género



significativamente más alta que los hombres, con un 60 % de remisión y 80 % de mejoría, mientras que en los hombres un 33 % logró tanto una remisión como una mejoría significativa (figura 3).

Otros estudios retrospectivos sobre pacientes con DRT tratados con EMTr muestran tasas de respuesta y remisión más bajas, con un 34.6 % y un 20.6 %, respectivamente.² Sin embargo, al comparar con otras formas de estimulación magnética, como la estimulación magnética transcraneal profunda (EMTp), los estudios que combinan esta técnica con medicación antidepresiva lograron tasas de remisión similares a las observadas en nuestro estudio.⁷

Una limitación importante de este estudio es la ausencia de un grupo control y la falta de aplicación aleatoria, lo que impide una comparación rigurosa de los resultados obtenidos con otras formas de tratamiento o con placebo. En estudios previos, los ensayos controlados aleatorizados (RCTs) han mostrado que la EMTr y la EMTp pueden ser efectivas en el tratamiento de la DRT, con tasas de remisión que oscilan entre el 30 % y el 50 %.⁸ Además, la falta de un diseño con cegamiento (*blinding*) en este estudio podría haber introducido sesgos en la evaluación de los resultados, ya que tanto los pacientes como los investigadores eran conscientes de la intervención aplicada.⁹ Cabe destacar que este estudio se realizó en un inicio como una presentación de datos clínicos dentro de IPM, que luego adaptamos y presentamos como original breve.

Otra limitación es la falta de seguimiento a largo plazo para evaluar la sostenibilidad de los resultados. Algunos estudios han demostrado que los efectos de la EMTr pueden persistir durante varios meses, pero, sin un seguimiento controlado, no podemos concluir con certeza sobre la durabilidad de los efectos terapéuticos en el protocolo Lyford-Pike.¹

En cuanto a las recomendaciones para futuras investigaciones, sería esencial desarrollar estudios con diseños experimentales más robustos, que incluyan grupos controlados aleatorizados y con cegamiento adecuado

para minimizar posibles sesgos. Además, investigaciones futuras podrían centrarse en la personalización del tratamiento, utilizando tecnologías de neuroimagen para identificar los objetivos cerebrales específicos en cada paciente, como se ha visto en estudios recientes con el protocolo SAINT.¹⁰

Por último, se recomienda realizar estudios que exploren la combinación de la EMTr con medicación antidepresiva, dada la evidencia de que esta combinación puede mejorar los resultados clínicos.⁶

Referencias bibliográficas

1. **Dalhuisen I, Ackermans E, Martens L, Mulders P, Bartholomeus J, de Bruijn A, et al.** Longitudinal effects of rTMS on neuroplasticity in chronic treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(1):39-47. doi: 10.1007/s00406-020-01135-w
2. **Hardy S, Bastick L, O'Neill-Kerr A, Sabesan P, Lankappa S, Palaniyappan L.** Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *BJPsych Advances.* 2016;22:373-79. doi: 10.1192/apt.bp.115.015206
3. **Griffiths C, da Silva K, De Vai R, O'Neill-Kerr A.** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression: retrospective data analysis from clinical practice. *Open J Depress.* 2019;8(1):16-28. doi: 10.4236/ojd.2019.81003
4. **Luehr JG, Fritz E, Turner M, Schupp C, Sackeim HA.** Accelerated transcranial magnetic stimulation: a pilot study of safety and efficacy using a pragmatic protocol. *Brain Stimul.* 2024;17(4):860-3. doi: 10.1016/j.brs.2024.07.009
5. **Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al.** Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress*

- Anxiety. 2010;27(10):960-3. doi: 10.1002/da.20731
6. **Lan XJ, Yang XH, Qin ZJ, Cai DB, Liu QM, Mai JX, *et al.*** Efficacy and safety of intermittent theta burst stimulation versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with treatment-resistant depression: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1244289. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1244289
 7. **Hung YY, Yang LH, Stubbs B, Li DJ, Tseng PT, Yeh TC, *et al.*** Efficacy and tolerability of deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109850. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109850
 8. **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*. 2019;273:770-81. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.041
 9. **Lacroix A, Calvet B, Laplace B, Lannaud M, Plansont B, Guignandon S, *et al.*** Predictors of clinical response after rTMS treatment of patients suffering from drug-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):587. doi: 10.1038/s41398-021-01555-9
 10. **van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, Philip NS.** Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):128-37. doi: 10.1038/s41386-023-01599-z