

Nota clínica: Efecto antidepressivo de la EMTr durante el embarazo en un caso de Depresión Mayor Resistente al Tratamiento Farmacológico

Isabel Martínez-Gras¹
Rosa Jurado-Barba²
Luis Sánchez-Pastor¹
Gabriel Rubio^{1,2}
Julio Prieto-Montalvo³

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

²Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Correspondencia:

Isabel Martínez-Gras

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de Octubre
Glorieta de Málaga s/n; 28041-Madrid, España

Teléfono: +34 913908019/+34670957625

Fax: +34 913908839

Correo electrónico: isabelmgras@gmail.com

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor (TDM) constituye una complicación común del embarazo y el período posparto. Aproximadamente un 5% de mujeres que presentan un TDM durante la gestación o el período posparto cumplen criterios para depresión resistente, asociándose con un incremento de la morbilidad tanto en el recién nacido como en la propia gestante. En la actualidad disponemos de diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento del TDM durante el embarazo si bien en los casos de resistencia durante el embarazo los criterios de tratamiento no se encuentran tan bien establecidos.

Presentamos el caso de una mujer de 36 años de edad que desarrolló un episodio de depresión mayor resistente al tratamiento farmacológico. Durante el episodio actual y tras cuatro ciclos de tratamiento farmacológico fallido se quedó embarazada. A las 16 semanas de gestación fue tratada con estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) de baja frecuencia. Tras 30 sesiones de tratamiento, con buena tolerancia, la paciente presentó una recuperación completa de la sintomatología depresiva, dando a luz a un recién nacido sano. La EMTr constituye una buena alternativa frente a la Terapia Electroconvulsiva en algunos casos de TDM resistente durante la gestación. A pesar de estos hallazgos prometedores, se requiere de un mayor número de estudios controlados, doble ciego que incluyan muestras amplias de pacientes embarazadas, con parámetros EMTr bien diseñados, e incluso estudios prospectivos (siguiendo a mujeres embarazadas y

sus descendientes) para confirmar la ausencia de efectos secundarios a largo plazo.

Palabras clave. Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr); Trastorno Depresivo Mayor (TDM); Resistencia al tratamiento; Embarazo.

Actas Esp Psiquiatr 2021;49(6):282-85

Antidepressant effect r TMS during pregnancy in a case of Major Depression Resistant to Pharmacological Treatment

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is a common complication of pregnancy and the postpartum period. Approximately 5% of women who have MDD during pregnancy or the postpartum period meet criteria for resistant depression, associated with increased morbidity in both the newborn and the pregnant woman. Currently we have different therapeutic options for the treatment of MDD during pregnancy, although in cases of resistance during that period the treatment criteria are not that well established.

We set out the case of a 36-year-old woman who presents an episode of major depression resistant to pharmacotherapy. During the current episode and after four cycles of failed pharmacological treatment she became pregnant. In the 16th week of gestation, she was treated with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). After 30 treatment sessions, with good tolerance, the patient presented a complete recovery from the depressive symptoms, giving birth to a healthy newborn. rTMS is a good alternative to Electroconvulsive Therapy in some cases of resistant MDD during pregnancy. Despite these promising findings, further double-blind controlled studies with broad samples of pregnant women are required, with well-designed rTMS parameters, and even prospective studies (following pregnant women and their offspring) to confirm the absence of long-term side effects.

Key words. *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); Major depressive disorder (MDD); Treatment resistance; Pregnancy*

Estimado editor:

La depresión constituye una complicación común del embarazo y el período posparto estimándose que entre el 10-16% de mujeres embarazadas cumplen los criterios para trastorno depresivo mayor (TDM)¹. Aproximadamente un 5% de mujeres que presentan un TDM durante la gestación o el período posparto desarrollan depresión resistente, siendo este riesgo más alto cuando existen antecedentes de depresión².

CARTA AL DIRECTOR

La depresión prenatal se encuentra asociada con una elevada morbilidad tanto para el recién nacido³ como para la gestante⁴ presentando además un impacto a largo plazo en la vinculación materno-infantil y en el desarrollo y comportamiento del niño⁵.

Existen datos que apoyan que el tratamiento exitoso del TDM durante el embarazo y el período posparto puede conducir a una mejora en la salud psiquiátrica de los niños de mujeres embarazadas con TDM⁶. En la actualidad disponemos de diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento del TDM durante el embarazo. Estas incluyen tanto intervenciones de tipo psicoterapéutico, como biológico. Entre estas últimas se encuentran los psicofármacos y las técnicas de neuromodulación cerebral [Terapia Electroconvulsiva (TEC), Estimulación Magnética Transcranial repetitiva (EMTr), entre otras]]⁷.

La EMTr constituye una técnica de neuromodulación cerebral no invasiva que ha mostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento del TDM⁸, existiendo datos sobre su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento del TDM en mujeres embarazadas⁹.

Presentamos el caso de una mujer embarazada con TDM, con episodio actual resistente al tratamiento farmacológico durante su tercer embarazo y que tuvo una remisión completa tras 30 sesiones de EMTr, dando a luz a un bebé sano.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años, natural de República Dominicana. Convive con el cónyuge y dos hijos. Trabaja como camarera de piso encontrándose actualmente de baja laboral.

Entre sus antecedentes personales destacan hipertensión arterial con control farmacológico (Metildopa 500 mg/12 h) y Enfermedad de Graves-Basedow diagnosticada a los 32 años (6 meses tras su segunda gestación) por la que se realizó tiroidectomía total, encontrándose en la actualidad en tratamiento hormonal sustitutivo (Levotiroxina 88 mg/24 h) con función tiroidea normal.

Presenta su primer episodio depresivo a los 31 años, por el que no recibió tratamiento. Un año más tarde presenta un segundo episodio cuando se encontraba en el segundo trimestre de su segundo embarazo. Su médico de familia (MF) le prescribió 100 mg de Sertralina/día que no llegó a tomar por temor a repercusión en el feto. Tras el parto mantiene clínica depresiva por lo que inicia tratamiento con Sertralina 100 mg/día que le habían prescrito con anterioridad, presentando remisión clínica. Mantiene el tratamiento 4-5 meses, abandonándolo por iniciativa propia.

Durante los dos años posteriores mantiene un estado de eutimia, momento en el que presenta un tercer episodio depresivo. En la exploración psicopatológica que presentaba en este momento destacaba la presencia de hipotimia, apatía, anhedonia, hipoproxesia, sentimientos de culpabilidad, sentimientos de discapacidad, hiporexia, pérdida ponderal, insomnio global y ansiedad psíquica (Ham-D-17:35). Inicia tratamiento con Sertralina 100 mg/día prescrito por su MF que mantiene durante 5 meses sin respuesta terapéutica, por lo que el MF la deriva para valoración psiquiátrica. Permanece en seguimiento en el Servicio de Psiquiatría durante 9 meses a lo largo de los cuales su psiquiatra realiza tres cambios de tratamiento farmacológico (cambio del antidepresivo asociado a Venlafaxina y optimización de dosis de Venlafaxina) sin conseguir una respuesta clínica adecuada (Tabla 1).

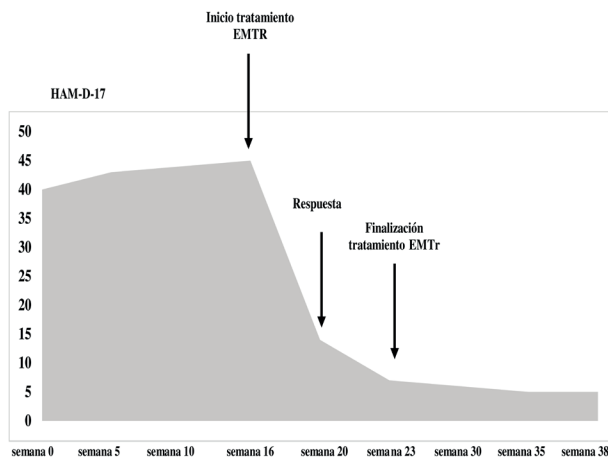
Tabla 1		Tratamientos realizados previos a la EMTr		
TRATAMIENTO	Duración	Puntuación en HAM-D-17	Respuesta	
Desde inicio seguimiento Servicio de Psiquiatría				
Sertralina 100 mg/día + Venlafaxina R 375/día + Olanzapina 2,5 mg/día	5 meses	30	<25%	
Venlafaxina R 375/día + Mirtrazapina 30mg/día	2 meses	31	<25%	
Venlafaxina R 225/día + Bupropion 300 mg/día	2 meses	30	<25%	
Gestación				
Venlafaxina R 225/día + Fluoxetina 20 mg/día	9 meses	40	<25%	
Respuesta: disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala				
Respuesta parcial: disminución entre el 25-49% de la puntuación inicial de la escala				
No respuesta: reducción de menos del 25% de la puntuación inicial de la escala				
Remisión: puntuación menor o igual a 7				

Sin existir una planificación previa la paciente se queda embarazada, intensificándose en esos momentos la sintomatología depresiva (HAM-D-17:40). Se añaden a los síntomas previamente descritos, retardo psicomotor, sentimientos de desesperanza, gran agitación psíquica e ideación de muerte. Su psiquiatra al conocer su estado de gestación realiza un cambio farmacológico sustituyendo 300 mg de Brupropion por 20 mg/día de Fluoxetina y ante la ausencia de respuesta, en la semana 16 de gestación la deriva para valoración de tratamiento con EMTr a la Unidad de Neuromodulación, con el diagnóstico de Episodio depresivo mayor según criterios

DSM 5, con criterios de resistencia farmacológica. A lo largo de toda la gestación no se realiza ningún otro cambio farmacológico.

Para el tratamiento con EMTr empleamos un estimulador magnético (Magstim Rapid)² con una bobina focal ventilada en forma de 8. Aplicamos un protocolo inhibitorio de baja frecuencia, para disminuir el riesgo de convulsiones¹⁰. Se administraron 3000 estímulos por sesión a 1 Hz de frecuencia y una intensidad del 120% del umbral motor de reposo. El tratamiento consistió en un total 30 sesiones de EMTr cinco días por semana sobre córtex prefrontal dorsolateral derecho (CPFDDL) y mantuvimos el mismo tratamiento farmacológico durante las 30 sesiones de tratamiento. Para la localización del CPFDDL se utilizó el programa Beam_F3 Locator¹¹.

Presentó buena tolerancia con escasas molestias en el cuero cabelludo, en la región subyacente a la estimulación. Utilizamos la escala de Hamilton para depresión (HAM-D-17) para evaluar el efecto terapéutico. Al final de la sesión nº 15 (semana 20 gestación) ya presentaba criterios de respuesta (HAM-D-17:14) y al final de la sesión nº 30 (semana 23 gestación) presentaba una puntuación en la HAM-D-17 de 7 y la paciente se encontraba eutímica (Figura 1).



No deprimido: 0-7; depresión leve/menor: 8-13; depresión moderada: 14-18; depresión severa: 19-22; depresión grave:>22. Autora: Isabel Martínez-Gras

Figura 1

Puntuaciones escala HAM-D-17 durante el embarazo.

El parto fue eutócico a las 38 semanas, dando a luz un varón de 3070 g, con puntuaciones normales en el test de Apgar a los 1 y 5 minutos (9 y 10), con un examen físico y neurológico normal.

DISCUSIÓN

Si bien las opciones terapéuticas para el tratamiento del TDM durante el embarazo se encuentran establecidas, en lo que concierne a los casos de TDM resistentes al tratamiento, las directrices de tratamiento no son tan claras, por lo que en ocasiones los clínicos deben de tomar decisiones difíciles y complejas.

En el caso clínico que se expone, tras cinco ensayos farmacológicos ineficaces, entre las posibles decisiones terapéuticas figurarían el tratamiento con Terapia Electro Convulsiva (TEC) o con EMTr⁷.

La TEC es una técnica rápida y eficaz con indicación en casos de resistencia farmacológica. Dado que no es una técnica desprovista de efectos adversos para la madre y para el feto^{12,13} optamos por el tratamiento con EMTr. La EMTr es una técnica de neuromodulación cerebral no invasiva que a través de la activación o inhibición del córtex cerebral modula los circuitos cerebrales que median funciones relacionadas con la fisiopatología de la depresión con efectos sobre los neurotransmisores y la plasticidad sináptica¹⁴. Desde el año 2008 está aprobada por la FDA para adultos con depresión que fallaron en un solo ensayo antidepresivo en el episodio depresivo actual¹⁵. Una reciente revisión avala su eficacia en la depresión prenatal y posnatal con un buen perfil de seguridad y de efectos secundarios que no es considerablemente diferente al de la población general¹⁶.

No obstante, existen algunos riesgos y limitaciones potenciales en el uso de EMTr para el tratamiento de un episodio depresivo mayor durante el embarazo, entre los que podemos mencionar: el escaso número de ensayos controlados en mujeres embarazadas, la escasez de datos disponibles a largo plazo sobre los efectos de la EMTr en niños nacidos de mujeres expuestas a esta técnica, y el efecto disuasorio para la embarazada ante el riesgo teórico de convulsiones, que es muy reducido en el caso de los protocolos inhibitorios. Es por lo que aún se necesita una investigación exhaustiva para dilucidar completamente el papel del tratamiento con EMTr en esta población.

Por último, debemos de considerar como una limitación de este trabajo, el hecho no haber podido asegurar la cumplimentación del tratamiento farmacológico por parte de la paciente, dado que hasta 20% de los casos de TRD considerados resistentes son debidos al incumplimiento terapéutico¹⁷.

CONCLUSIONES

Este caso ilustra la remisión de un episodio de depresión grave y resistente en el embarazo que se logró a través de un

CARTA AL DIRECTOR

curso de 30 sesiones de EMTr de baja frecuencia. Aunque los estudios existentes en esta población son todavía escasos, la EMTr debe ser considerada como una alternativa válida para el tratamiento de la depresión resistente en el embarazo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Hospital Universitario 12 de Octubre la disposición de la información obtenida del caso clínico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses en relación con el material redactado en este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. Vol. 18, Current Psychiatry Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2016. p. 1–9.
2. Soledad Cepeda M, Kern DM, Nicholson S. Treatment resistant depression in women with peripartum depression. [cited 2020 May 10]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2462-9>
3. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012–24.
4. Kim DR, Sockol LE, Sammel M, Kelly C, Moseley M, Neill Epperson C. Elevated Risk of Adverse Obstetric Outcomes in Pregnant Women With Depression. *Arch Womens Ment Heal*. 2013;16(6):475–82.
5. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Aug 1;73(8):826–37.
6. Garber J, Ciesla JA, McCauley E, Diamond G, Schloedt KA. Remission of Depression in Parents: Links to Healthy Functioning in Their Children. *Child Dev*. 2011 Jan ;82(1):226–43.
7. Kim DR, Snell JL, Ewing GC, O'Reardon J. Neuromodulation and antenatal depression: A review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Apr 7;11:975–82.
8. Hebel T, Schecklmann M, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression during pregnancy: a review. *Archives of Women's Mental Health*. Springer-Verlag Wien; 2019; <https://doi.org/10.1007/s00737-019-01004-z>.
9. de Melo Felipe R, Ferrão YA. Transcranial magnetic stimulation for treatment of major depression during pregnancy: A review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016 Oct 1;38(4):190–7.
10. Frithjof Tergau, Ute Naumann, Walter Paulus BJS. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*. 1999;353:2209.
11. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul*. 2008;2(1):50–4.
12. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. Vol. 18, *Archives of Women's Mental Health*. 2015; 18(1):1–39.
13. Rose S, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(3):199–203.
14. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131(2):474–528.
15. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1208–16.
16. Damar U, Lee Kaye H, Smith NA, Pennell PB, Rotenberg A. Safety and Tolerability of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation During Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *J Clin Neurophysiol*. 2020 Mar 1;37(2):164–9.
17. Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003;53:640–8.