

ARTÍCULO DE REVISIÓN LITERARIA

Terapia Electroconvulsiva y Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva en pacientes con esquizofrenia: una revisión sistemática

Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in patients with schizophrenia: a systematic review

Stefany Cristina Jarpa Preisler¹, Alberto Ignacio Cruz Flores².

Recibido el 26 de Julio de 2020.

Aceptado el 02 de Septiembre de 2020.

Correspondencia: Stefany Jarpa Preisler
Correo: stefanyjarpapreisler@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Cuando la esquizofrenia no responde satisfactoriamente a tratamiento farmacológico, alcanzar una terapia efectiva para el paciente es una tarea bastante frustrante para el médico psiquiatra. Es en este contexto que la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal repetitiva han tomado fuerza en la investigación clínica, a pesar de los grandes cuestionamientos sobre su efectividad y mala reputación. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos disponibles. Concluyendo que ambas terapias demuestran ser herramientas útiles en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a tratamiento farmacológico, así como también complementarias a los antipsicóticos.

ABSTRACT

When schizophrenia does not respond satisfactorily to pharmacological treatment, achieving effective therapy for the patient is quite a frustrating task for the psychiatrist. It is in this context that electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation have gained strength in clinical research, despite huge questions about its success and bad reputation. A systematic review of the literature was conducted in the main available databases. Concluding that both specific therapies will be useful tools in the treatment of schizophrenia resistant to pharmacological treatment, as well as complementary to antipsychotics.

PALABRAS CLAVE: Esquizofrenia, Terapia Electroconvulsiva, Estimulación Magnética Transcraneal, Ensayo Controlado Aleatorio.

KEYWORDS: Schizophrenia, Electroconvulsive Therapy, Transcranial Magnetic Stimulation, Randomized Controlled Trial.

(1) Estudiante de Medicina (5to año), Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule.

(2) Magister en Ciencias de la Actividad Física, Mención en Actividad Física y Salud, Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad Católica del Maule.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia (EQZ) es un trastorno mental grave, que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, de las cuales más del 50% no recibe una apropiada atención (1). En el ámbito nacional 5 de cada 1.000 personas mayores de 15 años presentan esquizofrenia (2) y por su carácter crónico puede llegar a ser invalidante para quienes la padecen, afectando su entorno familiar y social, cuando no responden satisfactoriamente a las terapias.

Quienes sufren este trastorno, presentan distorsiones significativas en el juicio de la realidad y alteraciones en el comportamiento (3). Que se manifiestan a través de síntomas psicóticos “positivos” (incluyendo alucinaciones y delirios) y síntomas “negativos” (incluyendo afecto embotado, apatía y deterioro social), asociándose con una considerable morbilidad y mortalidad (4).

Respecto al esquema terapéutico de la EQZ, se ha recomendado históricamente el uso de antipsicóticos en su fase aguda y fase de mantención. Sin embargo, 1 de cada 3 pacientes no responde adecuadamente al uso de antipsicóticos de primera línea, siendo la clozapina el tratamiento recomendado en aquellos casos, así como también se sugiere potenciar los antipsicóticos con otras familias de medicamentos. Todo ello acompañado de tratamiento psicológico y psicosocial, que incluyen; terapia de adherencia, terapia de arte, terapia cognitivo conductual, rehabilitación cognitiva, terapia de apoyo, intervención familiar, terapia psicodinámica y psicoanalítica, psicoeducación, entrenamiento de habilidades sociales y reinserción laboral y educacional (5). Lo que apunta principalmente a disminuir los síntomas negativos y positivos.

No obstante, el principal desafío es identificar una terapia efectiva para aquellos pacientes con EQZ resistente, ya que los antipsicóticos no han demostrado un rol decisivo en aliviar los síntomas cognitivos y negativos (6). Respecto a este tema, la Terapia Electroconvulsiva (TEC) o popularmente conocida como electroshock y la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) han tomado fuerza en la investigación clínica, a pesar de los grandes cuestionamientos sobre su efectividad y mala reputación.

La TEC consiste en la inducción de una convulsión mediante la administración de un estímulo eléctrico, a través de electrodos generalmente ubicados bilateralmente en el cuero cabelludo, en un paciente bajo sedación intravenosa o anestesia general (7).

Por su parte la EMTr a diferencia de la TEC, es un método para administrar estímulos eléctricos en humanos conscientes. Existe la EMT de pulso único que se usa para explorar el funcionamiento del cerebro, así como también una EMT repetitiva que se usa para inducir cambios en la actividad cerebral que pueden durar más allá del periodo de estimulación (8). Siendo esta última la que se considerará para el presente reporte.

En la actualidad, existen diversos estudios en ambas temáticas, tanto en TEC (9–14) como en EMTr (15–26). Consecuentemente, surge gran interés por indagar; las características de las muestras, criterios, protocolos y conclusiones de los estudios antes citados.

Por lo tanto, esta revisión sistemática tiene como propósito responder a cuáles son las características y hallazgos de los estudios que utilizan la TEC y EMTr en pacientes con EQZ de los últimos cinco años, realizando una búsqueda exhaustiva de la literatura, en las principales bases de

datos disponibles.

MATERIALES Y MÉTODO

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura, empleando el método PRISMA-P (27). Se realizaron búsquedas, por medio de ecuaciones (en idioma inglés) ingresadas a tres bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science) utilizando palabras clave específicas, operadores booleanos y de truncamiento (ver Tabla 1).

Los criterios de elegibilidad se definieron utilizando la herramienta de búsqueda PICO (28)

- **Población:** pacientes con esquizofrenia
- **Intervención:** terapia electroconvulsiva / estimulación magnética transcraneal
- **Control:** tratamiento con antipsicóticos
- **Resultado:** efectos positivos y adversos

Además, se propuso como criterios de elegibilidad adicionales (filtros) algunas variables de interés, que fueron identificadas durante el desarrollo del marco teórico:

- **Años:** últimos 5 (25 de junio 2020)
- **Idioma de publicación:** inglés y/o español
- **Tipos de documento:** artículos científicos (versión final)
- **Diseño de estudio:** ensayos aleatorizados

La búsqueda y selección de artículos se llevó a cabo entre los meses de junio y julio del año 2020. En ella dos investigadores de forma independiente (SCJP-AICF) ingresaron las ecuaciones de búsqueda en las bases de datos elegidas. Luego revisaron duplicados, títulos y resúmenes, usando la herramienta Rayyan (29), que permitió el escrutinio de documentos que no se ajustaban al propósito de la revisión. A continuación, se descargó los textos completos y se observó en extenso la metodología, tablas y resultados que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

Finalmente, los datos que permitían responder al propósito de la investigación fueron extraídos y registrado en una planilla Excel (Microsoft Office 365) de manera independiente por los revisores. Para ello se registró: a) datos generales de cada estudio (país, autores, referencias), b) características de la muestra (participantes, edad, sexo, grupos, diagnóstico de EQZ); c) criterios (antipsicótico, exclusión); d) Protocolo (procedimiento, medida de eficacia, número de sesiones); e) conclusiones.

RESULTADOS

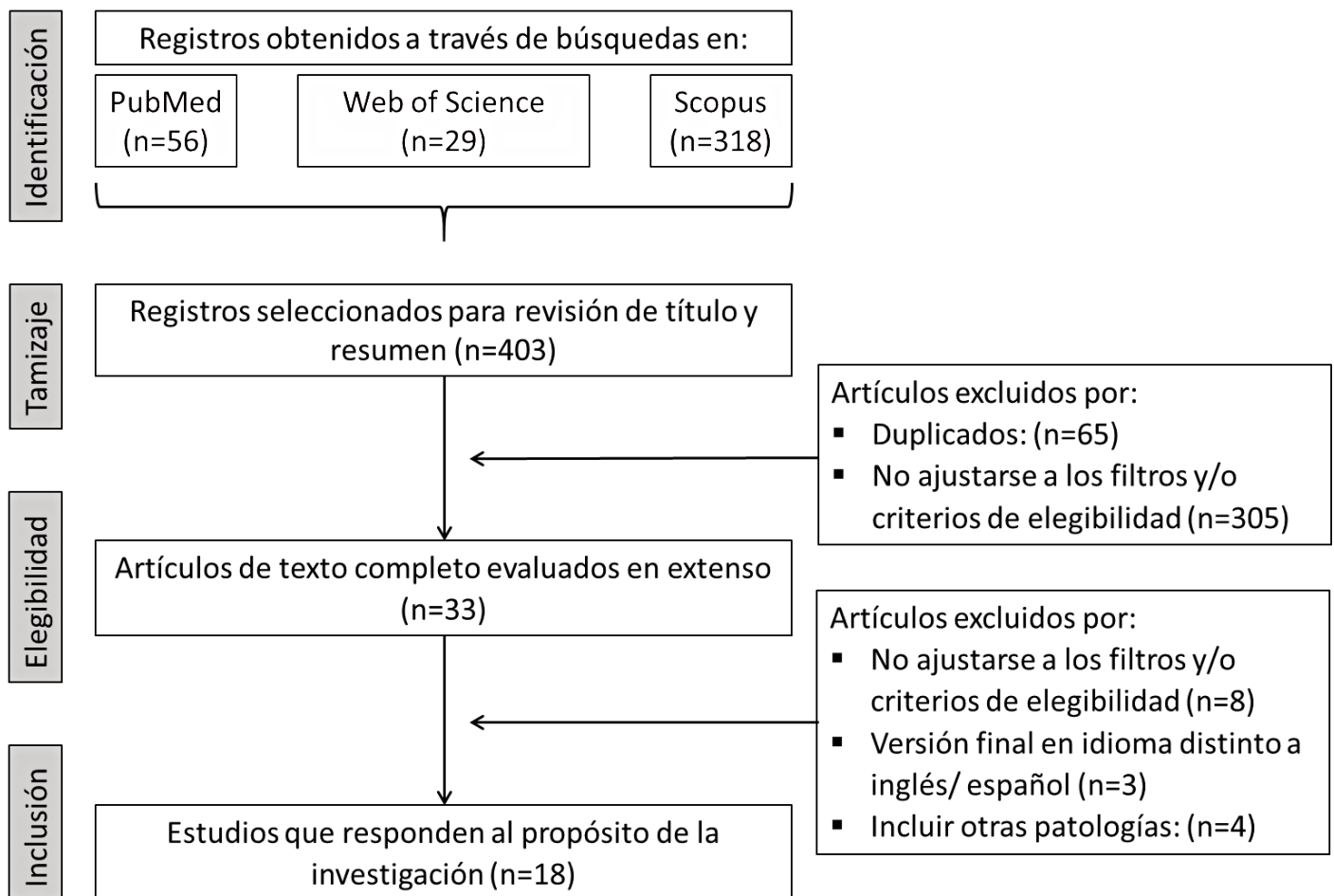
Síntesis de Información

Se utilizó un diagrama de flujo PRISMA (ver Figura 1) para sintetizar la selección de los estudios recuperados para el proceso de revisión. En dicha figura, se observa cada una de las etapas (identificación, tamizaje, elegibilidad e inclusión), dando como resultado dieciocho estudios que cumplieron con los criterios para el análisis final.

Distribución Geográfica de los Estudios

En la figura 2 se observa que los estudios elegidos para ser revisados sistemáticamente fueron realizados en Asia [China (9,16,18,25), India (13,17,19,26), Corea del Sur (14),

Figura 1: Flujoograma PRISMA de la búsqueda sistemática.



Japón (21) y Taiwán (11)]; Europa [Alemania (15,22,24,30) y Países Bajos (23)]; África [Egipto (12)] y América del Sur [Brasil (10)]. Esta información refleja que el mayor volumen de publicaciones se concentra en Asia (n=11) y Europa (n=5).

Específicamente las investigaciones de TEC se llevaron a cabo en China (9), Brasil (10), Taiwán (11), Egipto (12), India (13) y Corea del Sur (14). Mientras que los estudios sobre EMTr se desarrollaron en Alemania (15,22,24,30), China (16,18,25), India (17,19,26), Japón (21) y Países Bajos (23).

Características de la Muestra

En la tabla 2 se pueden observar los estudios que abordaron la TEC, en su mayoría utilizaron muestras pequeñas que fluctuaron entre 23 (10) hasta 73 (12) pacientes, a excepción del estudio realizado en Taiwán (11) que incluyó a 4148. Respecto a la edad de los pacientes fue entre 18 a 65 años y en su mayoría hombres. En cuanto a los grupos expuestos a tratamiento, se les aplicó la TEC, mientras que los grupos control, en mayor proporción recibieron solo tratamiento farmacológico (9,11-14) y uno de ellos TEC simulado junto a antipsicóticos (10). Además se pudo observar heterogeneidad en las pautas que se utilizaron para diagnosticar la EQZ, observándose una tendencia a usar el DSM en sus versiones DSM IV-TR (10,14) y DSM IV (12,13).

Por su parte, las investigaciones que utilizaron la EMTr (ver tabla 3), se basaron en muestras que oscilaron entre 24 (23) a 156 (20) personas, mientras que las edades reportadas fueron entre 18 a 63 años y en su mayoría de

sexo masculino. En relación con los grupos expuestos a tratamiento, se les aplicó la EMTr, mientras que los grupos control recibieron EMTr simulada, junto a su tratamiento farmacológico. Así como, el criterio diagnóstico más utilizado es el CIE en sus versiones CIE 10 (17,19,20,24,26) y CIE 9-CM (16).

Frente a lo anterior, es preciso señalar que, en ambas modalidades de tratamiento, hubo estudios que abordaron más de dos grupos. El primero de ellos (ver tabla 2) se llevó a cabo por Youg (14) considerando un grupo de TEC agudo, TEC de mantención y grupo control que solo consumió antipsicótico (clozapina). Mientras que Bais (23) aplicó EMTr izquierdo, EMTr bilateral y grupo control con EMTr simulado más antipsicóticos (ver tabla 3).

Criterios Utilizados

En cuanto al tratamiento antipsicótico de los pacientes sometidos a TEC, los medicamentos consumidos fueron clozapina (10,11,13,14), risperidona (9,12) y en último lugar haloperidol (12). Existiendo criterios de exclusión bastante diversos, de los cuales más destacan; trastorno médico, neurológico o psiquiátrico comórbido, además de haber sido sometido a TEC previa (ver tabla 2).

En la tabla 3 se observan los estudios que usaron EMTr, reportando que los pacientes mantenían su tratamiento antipsicótico estable. Mientras que los principales criterios de exclusión utilizados fueron; ser zurdo, poseer trastorno médico, neurológico o psiquiátrico comórbido y tener implantes metálicos (ver tabla 3).

Protocolos aplicados

Se reporta en las investigaciones donde se empleó TEC (ver tabla 2), que en su totalidad utilizaron TEC bitemporal (9,10,12-14), a excepción del estudio efectuado por Lin (11) que no señala el tipo de TEC usada. Mientras que la principal medida de eficacia que se empleó fue el cuestionario PANSS (9,10,12-14), menos el estudio llevado a cabo por Lin (11). Además, se determina que el número de sesiones aplicadas oscilan entre 10 a 20 sesiones de 2 a 3 cada semana, sin embargo uno de ellos solo realizó 10 sesiones en un lapso de 6 meses (13).

Los protocolos utilizados en estudios de EMT se pueden observar en la tabla 3, de ellos la mayoría aplicó EMTr en la corteza dorsolateral prefrontal izquierda entre 10

Hz (15,16,20,24) a 20 Hz (17,18,21,22,25,26). Mientras que la medida de eficacia más utilizada fue el cuestionario PANSS, excepto los estudios de Kamp (15) y Kimura (21). En cuanto al número de sesiones fueron entre 10 a 40 sesiones de 4 a 5 cada semana, menos las investigaciones efectuadas por Kimura (21) que realizó 4 sesiones 2 cada día y Bais (23) que aplicó 12 sesiones 2 diarias.

Conclusiones de los estudios

En los estudios analizados, el uso de la TEC (ver tabla 2) reporta beneficios (9,11,13,14), pero también la ausencia de efectos positivos en el uso de esta técnica (10,12). En cuanto a los beneficios reportados, se resumen en: a) reduce la tasa de hospitalizaciones y visitas a servicios

Figura 2: Distribución geográfica de las investigaciones analizadas.

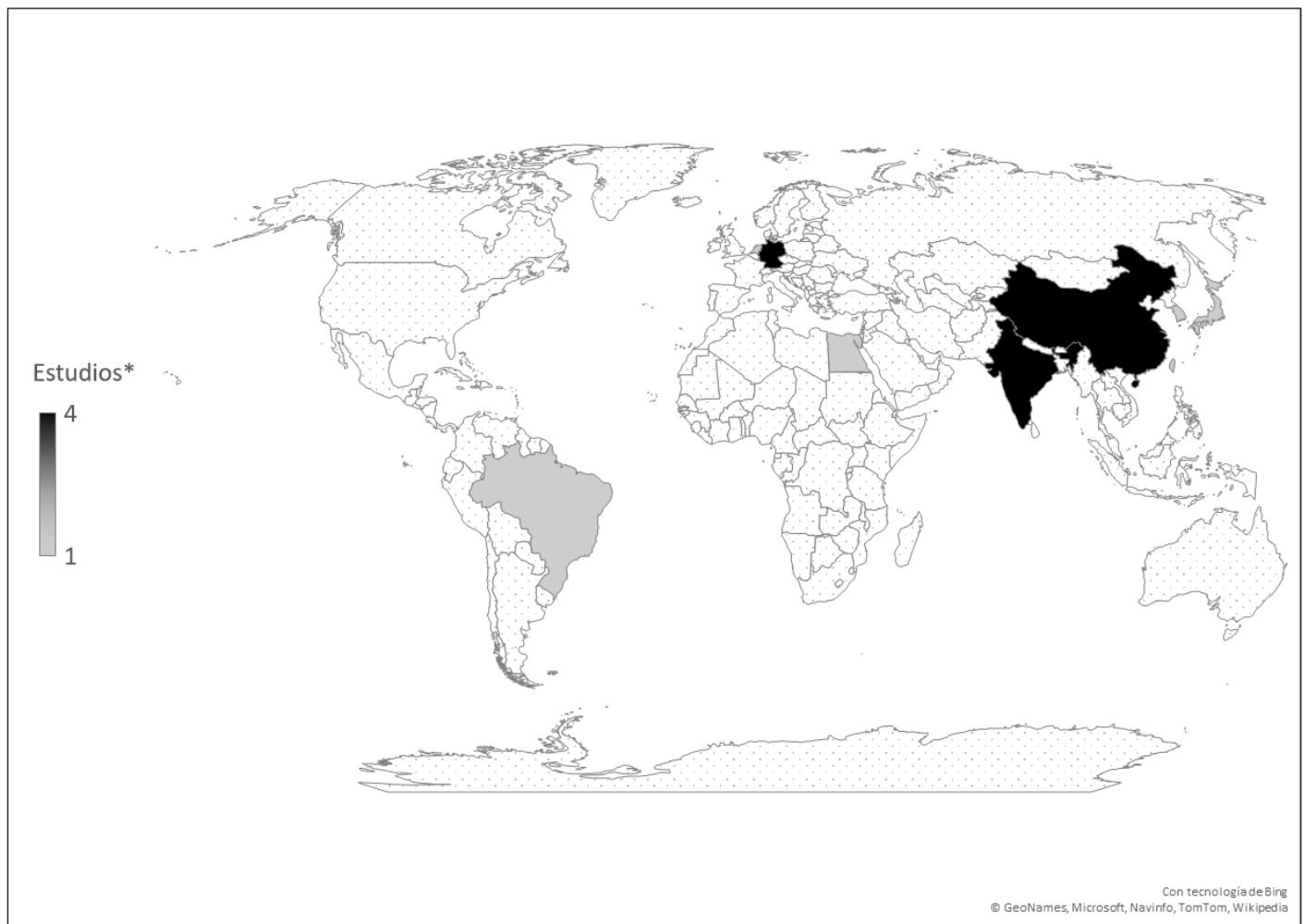


Tabla 1: Ejemplos de las ecuaciones de búsqueda utilizadas*.

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda
PubMed	(Schizophrenia [Title/Abstract]) AND ("Electroconvulsive Therapy" OR "Transcranial Magnetic Stimulation" OR Electroshock)
Scopus	TITLE-ABS-KEY (schizophrenia) AND ALL ("Electroconvulsive Therapy" OR "Transcranial Magnetic Stimulation" OR electroshock) AND ALL ("randomized controlled trial" OR "randomized controlled")
Web of Science	(TS=(Schizophrenia) AND ALL= ("Electroconvulsive Therapy" OR "Transcranial Magnetic Stimulation" OR Electroshock) AND ALL= ("randomized controlled trial" OR "randomized controlled"))

*Las ecuaciones deben ser complementadas con los filtros propuestos (según sea necesario); Los conceptos o variables utilizadas son términos MeSh.

Tabla 2: Investigaciones que usaron Terapia Electroconvulsiva (TEC)

Estudio	Características de la muestra	Criterios	Protocolo	Conclusiones
China (9)	"Participantes (n=62) Edad= 18 a 65 años Mujeres (n=26) Hombre (n=36) Grupos: Ge= TEC y risperidona (n=31) Gc= risperidona (n=31) Dg. EQZ: CIE 10"	"Antipsicótico Risperidona Exclusión: -Adicción a sustancias -EMT -Lesiones cerebrales -Enfermedad severa -Retraso mental."	"Procedimiento: -TEC bitemporal Medida de eficacia: -PANSS n° sesiones: 16/ 3 cada semana."	"TEC y Risperidona combinadas tienen mayor efectividad en prevención de recaídas. Además, podría mejorar la función cognitiva."
Brasil (10)	"Participantes (n=23) Edad= 18 a 55 años Mujeres (n=7) Hombres (n=16) Grupos: Ge= TEC (n=13) Gc= TEC simulado (n=10) Dg. EQZ: DSM IV-TR"	"Antipsicótico Clozapina Exclusión: -Inestabilidad clínica -TEC previo -Potencial gestación."	"Procedimiento: -TEC bitemporal Medida de eficacia: -PANSS -CGI n° sesiones: 12/ 3 cada semana."	Grupo experimental no mostró ningún beneficio por sobre el grupo control.
Taiwán (11)	"Participantes (n=4148) Edad= >18 años Mujeres (n=1876) Hombres (n=2272) Grupos: Ge= TEC (n=2074) Gc= antipsicóticos (n=2074) Dg. EQZ: CIE 9-CM"	"Antipsicótico: Clozapina y antipsicóticos de acción prolongada. Exclusión: -TEC previo -Dg. EQZ <1año -Hospitalización >180 días."	"Procedimiento: -N/R Medida de eficacia: -N/R n° sesiones: -N/R."	El grupo experimental manifestó una reducción de la tasa de hospitalización y visitas al servicio de urgencia.
Egipto (12)	"Participantes (n=73) Edad= 18 a 55 años Mujeres (n=16) Hombres (n=57) Grupos: Ge= TEC (n=57) Gc= antipsicóticos (n=16) Dg. EQZ: DSM IV"	"Antipsicótico: -Risperidona y/o haloperidol Exclusión: -Trastornos médicos o neurológicos comórbidos. -Trastornos psiquiátricos como; psicosis por sustancias, secundaria a una afección medica general, trastorno esquizoafectivo o delirante."	"Procedimiento: -TEC bitemporal Medida de eficacia: -SCID-I -PANNS n° sesiones: 6 a 12/ 3 cada semana"	El grupo experimental no tuvo efectos. Sin embargo, es demasiado pronto para afirmar que la TEC no juega ningún papel en el tratamiento de la esquizofrenia; Es posible que se necesiten más estudios multicéntricos que superen el sesgo en este estudio para negar o probar este efecto.
India (13)	"Participantes (n=39) Edad= 18 a 60 años Mujeres (n=11) Hombres (n=28) Grupos: Ge= TEC (n=25) Gc= clozapina (n=14) Dg. EQZ: DSM IV"	"Antipsicótico: Clozapina Exclusión: -Dg. EQZ <2 años -Resistencia a <2 antipsicóticos -Puntaje BPRS <4 -Puntaje CGI <4"	"Procedimiento: -TEC bitemporal Medida de eficacia: -BPRS -CGI n° sesiones: 10 en 6 meses."	Se sugiere que el uso de TEC puede ser efectiva como una estrategia de continuación para prevenir la recaída sintomática después de un curso agudo exitoso de TEC.
Corea del Sur (14)	"Participantes (n= 38) Edad= 20 a 65 años Mujeres (n=19) Hombres (n=19) Grupos: G1= TEC-A (n=11) G2= TEC-M (n=12) G3= Clozapina (n=15) Dg. EQZ: DSM IV-TR"	"Antipsicótico: Clozapina Exclusión: -Enfermedades físicas comórbidas -Adicción a sustancias -CI <80 -Información clínica incompleta -Niveles de clozapina <350 ng/ml"	"Procedimiento: - TEC bitemporal Medida de eficacia: -PANSS -MMSE-KC -MoCA-K n° sesiones: A= 20/ 2 a 3 cada semana M= 20/ 2 a 3 cada semana + 1 sesión semanal por 2 años."	La TEC-A potencia el efecto de la clozapina y reduce la dosis diaria de esta. Por su parte la TEC-M es necesaria para mantener la mejora de los síntomas psicóticos.

Nota: Ge= grupo experimental, Gc= grupo control G1= grupo 1, G2= grupo 2, G3= grupo 3, n= cantidad numérica, Gg.EQZ= diagnóstico de esquizofrenia. Todas las demás abreviaturas pueden ser consultadas en los artículos de procedencia.

Tabla 3: Investigaciones que usaron Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr)

Estudio	Características de la muestra	Criterios/ exclusión	Protocolo	Conclusiones
Alemania (15)	"Participantes (n= 29) Edad= >18 años Mujeres (n=7) Hombres (n=22) Grupos: Ge= EMT (n=14) Cc= EMT simulada (n=15) Dg. EQZ: N/R"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Zurdos"	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (10Hz) Medida de eficacia: -EEG n° sesiones: 10"	"Grupo experimental, obtuvo reducción de la hipofrontalidad y mejora del reconocimiento del afecto facial. Además, la EMT parece ser capaz de modular una red fronto-estriatal- limbica."
China (16)	"Participantes (n= 47): Edad= >18 años Mujeres (n=24) Hombres (n=23) Grupos: Ge= EMT (n=25) Cc= EMT simulado (n=22) Dg. EQZ: CIE 9-CM"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Zurdos -Dg. EQZ <2años -Adicción a sustancias -Patologías cerebrales -Marcapasos -Metales intracraneales -Enfermedades CV -TEC en últimos 3 meses."	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (10Hz) Medida de eficacia: -PANSS -SANS n° sesiones: 20/ 4 cada semana"	"El grupo experimental presento disminución significativa en puntuación SANS, en comparación a grupo control. Se sugiere un efecto retardado de la EMT en los síntomas negativos (8 semanas)."
India (19)	"Participantes (n= 40) Edad= 18 a 60 años Mujeres (n=7) Hombres (n=33) Grupos: Ge= EMT (n=20) Cc = EMT simulado (n=20) Dg. EQZ: CIE 10"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Convulsión previa -TEC en últimos 6 meses -Trauma cerebral -Enfermedad neurológica -Enfermedades no controladas -Adicción a sustancias -Zurdos."	"Procedimiento: -Zona vermal del cerebelo (5-6-7 Hz) Medida de eficacia: -PNSS -CDSS -Escala de efectos secundarios extrapiramidales de Simpson-Angus n° sesiones: 10/ 5 cada semana."	Grupo experimental presenta mejoras significativas en síntomas negativos y depresivos. Sin embargo, este modo de estimulación podría no ser efectivo en el tratamiento de síntomas positivos.
Alemania (30)	"Participantes: (n=156) Edad= 18 a 60 años Mujeres (n=33) Hombres (n=123) Grupos: Ge= EMT (n=77) Cc= EMT simulado (n=79) Dg. EQZ: CIE 10"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: - Puntos en escala PNSS <20 -Adicción a sustancias -Tratamientos concomitantes (anticonvulsivos y benzodiacepinas) -Tratamiento de EMT -CI verbal <85 -Condición médica inestable -Embarazo."	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (10Hz) Medida de eficacia: -PANSS -VLMT -TMT-A -WCST -DST -RWT n° sesiones: 15/ 5 semanales."	No registraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas negativos predominantes.
Japón (21)	"Participantes (n= 30) Edad= 26 a 63 años Mujeres (n=16) Hombres (n=14) Grupos: Ge= EMT (n=16) Cc= EMT simulado (n=14) Dg. EQZ: DSM IV-TR"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Lesión cerebral traumática con pérdida de conciencia -Dispositivo de estimulación de cóclea incrustado o de estimulación cardiaca -Epilepsia -Adicción a sustancias -Retraso mental -Enfermedad CV -Enfermedad neurológica grave Embarazo."	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (20Hz) Medida de eficacia: -AHRs -BPRS n° sesiones: 4/ 2 diarias"	El tratamiento suministrado al grupo experimental fue ineficaz para las alucinaciones verbales auditivas resistentes al tratamiento en pacientes con esquizofrenia.

Alemania (22)	"Participantes (n=73) Edad= >18 años Mujeres (n=13) Hombres (n=60) Grupos: Ge= EMT (n=34) Gc= EMT simulado (n=39) Dg. EQZ: N/R"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: N/R"	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (20Hz) Medida de eficacia: -PANSS n° sesiones: 15/ 5 semanales"	El estudio mostró heterogeneidad en la respuesta clínica de los síntomas negativos que puede estar relacionada con la variabilidad en la capacidad de plasticidad estructural, particularmente en la región del hipocampo izquierdo y el precúneo.
Países Bajos (23)	"Participantes (n=24) Edad= >18 años Mujeres (n=11) Hombres (n=13) Grupos: G1= EMT izquierdo (n=7) G2= EMT bilateral (n=9) G3= EMT simulado (n=8) Dg. EQZ: DSM IV"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -No tener alucinaciones auditivas verbales -Contra indicaciones RNM y EMT."	"Procedimiento: -EMT unión temporoparietal izquierda (1Hz) -EMT unión temporoparietal bilateral (1Hz) Medida de eficacia: -PANSS -AHRSS n° sesiones: 12/ 2 diarias."	"LA EMT izquierda disminuyó la contribución del giro supramarginal izquierdo a la red fronto-temporal bilateral, lo que puede reducir la probabilidad de intrusiones del habla. Además, pareció aumentar la contribución de las regiones funcionalmente conectadas involucradas en la percepción, el control cognitivo y el procesamiento autoreferencial."
Alemania (24)	"Participantes (n= 26) Edad= 18 a 60 años Mujeres (n=5) Hombres (n=21) Grupos: Ge= EMT (n=12) Gc= EMT simulado (n=14) Dg. EQZ: CIE 10"	"Antipsicótico: Clozapina Exclusión: -Dg. EQZ <1 año -Tratamiento clozapina <6 semanas -Puntaje PANSS <20 -Puntaje negativos PANSS <4"	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (10Hz) Medida de eficacia: -PANSS n° sesiones: 15/ 5 semanales."	El grupo experimental obtuvo mejoras en los síntomas psicóticos positivos y totales.
China (25)	"Participantes (n= 60) Edad= 20 a 60 años Mujeres (n=19) Hombres (n=41) Grupos: Ge= EMT (n=33) Gc= EMT simulado (n=27) Dg. EQZ: DSM IV-TR"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Uso de benzodiacepina >7 días -Uso de antipsicóticos <1 mes -Trastorno ≠ EQZ del DSM IV-TR -Epilepsia -Trastorno neurológico signif. -Marcapaso -Lesión cerebral -Implantes metálicos en cabeza -Adicción a sustancias -TEC <3 meses"	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (20Hz) Medida de eficacia: -PANSS -SANS -CGI -MCCB -LNS n° sesiones: 20/ 5 semanales."	El grupo experimental mostró efecto positivo en la mejora los síntomas negativos de la EQZ, por sobre el grupo control.
India (26)	"Participantes (n= 100) Edad= >18 años Mujeres (n=43) Hombres (n=57) Grupos: Ge= EMT(n=50) Gc= EMT simulado (n=50) Dg. EQZ: CIE 10"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Zurdos -Puntaje negativo PANSS <15 -Tratamiento previo con EMT -Dg. comórbido CIE 10 (eje 1 y 2)."	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (20Hz) Medida de eficacia: -PANSS -MINI -CGI-S -CDSS -SANS n° sesiones: 20/ 5 semanales."	La EMT de alta frecuencia puede mejorar los síntomas negativos de la EQZ.

India (17)	"Participantes (n= 30) Edad= 18 a 60 años Mujeres (n=13) Hombres (n=17) Grupos: Ge= EMT (n=15) Cc= EMT simulado (n=15) Dg. EQZ: CIE 10"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Zurdos - Puntaje negativos PANSS <15 -Dg. < 1 año -Dg. Comórbido psiquiátrico -Adicción a sustancias -Antecedentes de convulsiones -Enfermedades neurológicas -Implantes metálicos -Embarazo -Afección médica inestable."	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (20Hz) Medida de eficacia: -PANSS n° sesiones: 20/ 5 semanales."	El uso de EMT complementario con parámetros de estimulación más robustos (100% MT y 4000 pulsos), podría ser una estrategia de aumento eficaz, para el tratamiento de síntomas negativos de EQZ difíciles de tratar.
China (18)	"Participantes (n= 56): Edad= 20 a 60 años Hombres (n=56) Grupos: Ge= EMT (n=28) Cc= EMT simulado (n=28) Dg. EQZ: DSM IV"	"Antipsicótico: Medicación estable Exclusión: -Mujeres -Zurdos -No ser chino -Puntaje positivo PANSS >24 -Puntaje negativos PANSS <20 -Dg. EQZ <5 años -Enfermedades físicas. -Patologías cerebrales -TEC o TMS previos -Enfermedades comórbidas."	"Procedimiento: -Corteza dorsolateral prefrontal izquierda (20Hz) Medida de eficacia: -PANSS -RBANS n° sesiones: 40/ 5 semanales"	La EMT produjo un beneficio terapéutico efectivo en la memoria inmediata de pacientes con EQZ. También mostró un efecto sobre el factor excitado PANSS, pero no sobre los síntomas negativos. Además, una mejora en la memoria inmediata que se asoció con una reducción en el factor excitado PANSS a las 8 semanas.

Nota: Ge= grupo experimental, Cc= grupo control G1= grupo 1, G2= grupo 2, G3= grupo 3, n= cantidad numérica, Gg.EQZ= diagnóstico de esquizofrenia. Todas las demás abreviaturas pueden ser consultadas en los artículos de procedencia.

de urgencia, por ende previene las recaídas sintomáticas (9,11,13,14), b) el uso de TEC potencia el efecto de los antipsicóticos, tanto risperidona (9) y clozapina (14), c) mejora la función cognitiva (9).

Respecto a las investigaciones que aplicaron EMTr (ver tabla 3), algunas de ellas no presentaron efectos beneficiosos (20–22). Sin embargo, (15–19,23–26) mostraron efectos favorables en: a) mejora de síntomas negativos (16–19,25,26), b) mejora de síntomas positivos (23,24), c) reducción de la hipofrontalidad y modulación de la red fronto-estriatal-límbica (15).

DISCUSIÓN

A partir de esta revisión sistemática, que tuvo como propósito responder a cuáles son las características y hallazgos de los estudios que utilizan la TEC y EMTr en pacientes con EQZ en los últimos cinco años, se discute lo siguiente.

En primer lugar, en relación con la distribución geográfica de los estudios, se identificaron investigaciones en Asia, Europa, África y América del Sur. Sin embargo, también existen reportes de su uso en América del Norte y Oceanía (31,32), pero que no cumplieron con nuestros criterios de inclusión.

En segundo lugar, las características de la muestra, se observó una tendencia a encontrar más hombres, lo cual es producto de la mayor prevalencia de EQZ en personas de sexo masculino (1). Mientras que el diagnóstico más usado para TEC y EMTr fueron el DSM IV y CIE-10, es en este sentido que a la fecha ambas guías presentan sus respectivas actualizaciones. Frente a esto, Valle (33) llevo

a cabo una revisión titulada "La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5", señalando que las diferencias son técnicas y dependen principalmente del paradigma usado en el entorno clínico donde se quiera aplicar. Ya que la CIE pertenece a la Organización Mundial de la Salud y el DSM a La Asociación Americana de Psiquiatría.

Por su parte, los criterios en el uso de medicamentos y exclusión de pacientes para estudios de TEC y EMTr. Existen revisiones que indican claramente recomendaciones para homogenizar los pasos a seguir en este tipo de estudios. Por ejemplo Teodorczuk (31) hace alusión a que la TEC es un tratamiento que debería ser más utilizado en la práctica clínica incluso en etapas tempranas, para lo cual se necesita criterios claros y definidos respecto a su correcto uso. Mientras que Chail (32) enfatiza en la importancia de desarrollar protocolos bien estandarizados y establecerlos como una herramienta terapéutica asequible en el caso de la EMTr. En cuanto al uso de TEC, nuestro estudio indica que los efectos positivos se obtuvieron en aquellos protocolos que aplicaron entre 10 a 20 sesiones de 2 a 3 cada semana, además sugirieron que la TEC de mantención es útil para evitar recaídas sintomáticas, siendo este último punto congruente con la literatura actual, donde se indica que la tasa de recaída podría llegar a 1/3 luego de interrumpir el tratamiento (31,34).

Mientras que en el caso de la EMTr fue más efectiva en protocolos de 10 a 40 sesiones de 4 a 5 cada semana, no obstante siguen faltando estudios aleatorizados, ya que la FDA posiciona a este tratamiento en nivel "B" para síntomas negativos y "C" para alucinaciones auditivas en

pacientes con EQZ (32).

Se determinó que la medida de eficacia más utilizada fue la denominada Escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), creada en la investigación de Kay durante 1987 (35) y adaptada al español por Peralta en 1994 (36). Convirtiéndose en un instrumento ampliamente utilizado para valorar la sintomatología en pacientes con EQZ. En su formato clásico se compone por 30 ítems, que se agrupan en tres dimensiones: síndrome positivo (7 ítems), síndrome negativo (7 ítems) y psicopatología general (16 ítems), siendo un instrumento confiable y válido que ha contribuido a la comunidad científica durante décadas (35–37).

Cabe destacar, que los síntomas negativos de la EQZ también pueden ser evaluados por otros instrumentos como el SANS (38), SDS (39), NSA (40), entre otros. Lo cual se justifica, ya que la mejora de los síntomas negativos en pacientes con EQZ y otros trastornos psicóticos sigue siendo uno de los desafíos más importantes en la psiquiatría (41).

A nivel internacional, la psiquiatría como en muchas otras especialidades de la medicina, propone una serie de tratamientos dependiendo de la patología existente (42). En este contexto los estudios analizados han demostrado fehacientemente su efectividad en el tratamiento de los diversos síntomas de la EQZ, tanto la TEC (9,11,13,14) como la EMTr (15–19,23–26).

En Chile, la Guía clínica AUGÉ sobre tratamiento de personas desde el primer episodio de EQZ, señala que la evidencia disponible no permite discernir si la adición de TEC a Clozapina disminuye los requerimientos de hospitalización (5).

Hasta antes de la presente investigación, existía evidencia de 2 revisiones sistemáticas en la base de datos Cochrane. La primera con información de 1966 a 2004; donde se indica que la TEC, combinada con tratamiento de fármacos antipsicóticos, se puede considerar una opción para los pacientes con EQZ, en particular cuando se desea una rápida mejoría global y reducción de los síntomas (43). Mientras que la segunda con datos de 2015 a 2017; afirma que existe evidencia de calidad moderada, de que la TEC tiene un efecto positivo sobre la respuesta clínica, a plazo medio para los pacientes con EQZ resistente al tratamiento (en relación con la atención estándar), afirmando que aún se necesita más evidencia de alta calidad antes de poder establecer conclusiones definitivas (7).

Es por ello, que nuestros hallazgos podrían contribuir a dilucidar estas dudas, ya que el uso de la TEC reportó, reducción en la tasa de hospitalizaciones y visitas a servicios de urgencia, por ende previene las recaídas sintomáticas (9,11,13,14), además su uso potencia el efecto de los antipsicóticos, tanto risperidona (9) y clozapina (14) e incluso se reporta mejora en la función cognitiva (9).

Por su parte, la guía AUGÉ propuesta por el Ministerio de Salud no avala el uso de la EMTr (5), lo cual justifica investigar su efecto en paciente con EQZ, producto de que es una terapia ampliamente estudiada en otros entornos clínicos a nivel internacional. Consecuentemente, nuestra investigación debió que el uso de EMTr mejora los síntomas negativos (16–19,25,26), síntomas positivos (23,24), reduce la hipofrontalidad y modula la red fronto-estriatal-límbica (15).

Sin embargo, estos hallazgos deben ser abordados con precaución, ya que una revisión efectuada por Dougall en el año 2015 señala que los estudios que incorporan el uso de la EMTr en pacientes con EQZ poseen evidencia

de muy baja calidad, lo que impide apoyar o refutar su uso rutinario en la práctica clínica, por lo que se necesitan más ensayos con procesos rigurosos e informes de alta calidad (44). Idea que se refuerza con el reporte de Zorzo (45) durante el año 2019, mostrando que los beneficios terapéuticos de la EMTr requieren más investigación, siendo necesario detallar el mecanismo de acción de la estimulación y los efectos secundarios a largo plazo, si los hay y así permitir el diseño de protocolos para tratamientos específicos para trastornos psiquiátricos como la EQZ.

La presente revisión sistemática tiene como fortalezas, haber utilizado artículos de los últimos cinco años, seleccionados de manera independiente por dos investigadores, además de usar estrategias validadas, como el método PRISMA-P (27), búsqueda PICO (28) y la herramienta Rayyan (29). Sin embargo, es necesario señalar que como debilidades se encuentran, no hacer una revisión sistemática cuantitativa (metaanálisis) y no evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorio con alguna herramienta como RoB 2 (46).

Finalmente, las implicancias prácticas de nuestro estudio se podrían aunar en ser un documento de consulta para estudiantes de medicina, otras carreras de pregrado y postgrado que estén interesados en ahondar las temáticas citadas en el documento. Además de orientar en aspectos metodológicos a quienes deseen realizar una revisión sistemática cualitativa de la literatura.

Conclusión

Los estudios de TEC y EMTr en pacientes con EQZ, durante los últimos cinco años tienen como características haber sido realizados mayoritariamente en el continente asiático, usando muestras pequeñas, proporcionalmente más en hombres, con criterios bastante heterogéneos, medida de eficacia PANSS y protocolos similares. Mientras que los principales hallazgos son, que ambas terapias demuestran ser herramientas útiles en el tratamiento de la EQZ resistente a tratamiento farmacológico, así como también complementarias a los antipsicóticos.

1. Organización Mundial de la Salud. Esquizofrenia [Internet]. Datos y cifras. 2019 [cited 2020 Jun 28]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Ministerio de Salud. Salud Mental [Internet]. Esquizofrenia. 2018 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.minsal.cl/salud-mental/>
3. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades: CIE-11 [Internet]. Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios. 2019 [cited 2020 Jun 28]. Available from: <https://icd.who.int/es>
4. Smeland O, Frei O, Dale A, Andreassen O. The polygenic architecture of schizophrenia — rethinking pathogenesis and nosology. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(7):366–79.
5. Ministerio de Salud. Guía clínica AUGÉ: tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia [Internet]. 3rd ed. Santiago; 2017 [cited 2020 Jun 26]. Available from: <https://www.proitp.cl/post/guia-auge-esquizofrenia-2017>
6. Pizarro-Galleguillos B, Waissbluth Ó, Cavieres Á, Moya P, Bustamante M. Esquizofrenia resistente: Definiciones e Implicancias del concepto de Esquizofrenia Resistente a tratamiento. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 2019;57(4):394–404.
7. Sinclair D, Zhao S, Qi F, Nyakoma K, Kwong J, Adams C. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(3).
8. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):208–13.
9. Yang Y, Cheng X, Xu Q, Li R, Liu Z, Wang L, et al. The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function [Manutenção de eletroconvulsoterapia modificada combinada com risperid. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(10):823–8.
10. Melzer-Ribeiro D, Rigonatti S, Kayo M, Avrichir B, Ribeiro R, Dos Santos B, et al. Efficacy of electroconvulsive therapy augmentation for partial response to clozapine: A pilot randomized ECT – sham controlled trial. *Rev Psiquiatr Clin*. 2017;44(2):45–50.
11. Lin H, Liu S, Hsieh M, Chien Y, Chen I, Liao S, et al. Impacts of Electroconvulsive Therapy on 1-Year Outcomes in Patients with Schizophrenia: A Controlled, Population-Based Mirror-Image Study. *Schizophr Bull*. 2018;44(4):798–806.
12. Ghanem M, Hassan G, Shorub E, Nader D, Mahmoud M. Remission in schizophrenia after a course of electroconvulsive therapy and pharmacotherapy: A prospective comparative study. *Middle East Curr Psychiatry*. 2018;25(2):35–41.
13. Braga R, John M, Schooler N, Bailine S, Malur C, Mendelowitz A, et al. Continuation Electroconvulsive Therapy for Patients With Clozapine-Resistant Schizophrenia A Pilot Study. *J ECT*. 2019;35(3):156–60.
14. Youn T, Jeong S, Kim Y, Chung I. Long-term clinical efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia on clozapine. *Psychiatry Res*. 2019;273:759–66.
15. Kamp D, Brinkmeyer J, Agelink M, Habakuck M, Mobascher A, Wölwer W, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reduces EEG-hypofrontality in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016;236:199–201.
16. Li Z, Yin M, Lyu X, Zhang L, Du X, Hung G. Delayed effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia: Findings from a randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2016;240:333–5.
17. Singh S, Kumar N, Verma R, Nehra A. The safety and efficacy of adjunctive 20-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia: A double-blinded, randomized, sham-controlled study. *Indian J Psychiatry*. 2020;62(1):21–9.
18. Guan H, Zhao J, Wang K, Su X, Pan Y, Guo J, et al. High-frequency neuronavigated rTMS effect on clinical symptoms and cognitive dysfunction: a pilot double-blind, randomized controlled study in Veterans with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1).
19. Garg S, Sinha V, Tikka S, Mishra P, Goyal N. The efficacy of cerebellar vermal deep high frequency (theta range) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia: A randomized rater blind-sham controlled study. *Psychiatry Res*. 2016;243:413–20.
20. Hasan A, Palm U, Padberg F, Wobrock T. Brain stimulation methods for patients with schizophrenia - new therapies on the horizon? *Psychiatrie*. 2016;13(3):145–51.
21. Kimura H, Kanahara N, Takase M, Yoshida T, Watanabe H, Iyo M. A randomized, sham-controlled study of high frequency rTMS for auditory hallucination in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016;241:190–4.
22. Hasan A, Wobrock T, Cuse B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, et al. Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):857–64.
23. Bais L, Liemburg E, Vercammen A, Bruggeman R, Knegtering H, Aleman A. Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2017;78:105–13.
24. Wagner E, Wobrock T, Kunze B, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, et al. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophr Res*. 2019;208:370–6.
25. Zhuo K, Tang Y, Song Z, Wang Y, Wang J, Qian Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for negative symptoms and cognitive impairment in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1141–50.
26. Kumar N, Vishnubhatla S, Wadhawan A, Minhas S, Gupta P. A randomized, double blind, sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul*. 2020;13(3):840–9.
27. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1–9.
28. Brockmeier AJ, Ju M, Przybyła P, Ananiadou S. Improving reference prioritisation with PICO recognition. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1).
29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
30. Hasan A, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):608–18.
31. Teodorczuk A, Emmerson B, Robinson G. Revisiting the role of electroconvulsive therapy in schizophrenia: Where are we now? *Australas Psychiatry*. 2019;27(5):477–9.
32. Chail A, Saini R, Bhat P, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J*. 2018;27(2):172.
33. Valle R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2020;13(2).
34. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe J. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;171(1–3):215–24.
35. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
36. Peralta V, Cuesta M. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994;53(1):31–40.
37. Aboraya A, Nasrallah H. Perspectives on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Use, misuse, drawbacks, and a new alternative for schizophrenia research [Internet]. Vol. 28, *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. Ann Clin Psychiatry; 2016 [cited 2020 Jul 24]. p. 125–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855990/>
38. Andreasen N. Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1982 [cited 2020 Jul 24];39(7):784–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/492831>
39. Kirkpatrick B, Buchanan R, McKenny P, Alphas L, Carpenter W. The schedule for the deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;30(2):119–23.
40. Alphas L, Summerfelt A, Lann H, Muller R. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(2):159–63.
41. Bègue I, Kaiser S, Kirschner M. Pathophysiology of Negative Symptom Dimensions of Schizophrenia – Current Developments and Implications for Treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;116:74–88.
42. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults. 3rd ed. The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults. Arlington: American Psychiatric Association; 2015.
43. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4).
44. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, Mcdermott LM, McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8).
45. Zorzo C, Banqueri M, Higarza SG, Pernía AM, Arias JL. Current State of Transcranial Magnetic Stimulation and its use in Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*. 2019;47(3):110–20.
46. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers RG, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.