

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 985**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/554** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2018** **PCT/GB2018/053634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019** **WO19116048**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2018** **E 18822464 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3723805**

54 Título: **Tratamiento de la depresión resistente mediante la aplicación de estimulación magnética transcraneal repetitiva con tratamiento con hormona tiroidea**

30 Prioridad:

**14.12.2017 GB 201720816**

**01.12.2018 GB 201819647**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.08.2023**

73 Titular/es:

**THE LONDON PSYCHIATRY CENTRE (100.0%)**

**72 Harley Street**

**Greater London, London W1G 7HG, GB**

72 Inventor/es:

**ZAMAR, ANTONIOS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 947 985 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la depresión resistente mediante la aplicación de estimulación magnética transcraneal repetitiva con tratamiento con hormona tiroidea

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento de una afección psiquiátrica, la depresión resistente (RD).

### Antecedentes

- 10 Los trastornos bipolares subumbrales y de tipo 2 conllevan una elevada carga de depresión, una tasa significativa de suicidios y tasas de divorcio de hasta el 90 %. Un amplio estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud en mayo de 2008 encontró que, en 15 países, el trastorno bipolar era 2-3 veces más incapacitante que el cáncer, las cardiopatías y la artritis.

La depresión resistente (RD) es un trastorno común que afecta a millones de personas en todo el mundo. Los afectados experimentan típicamente un amplio rango de síntomas incluyendo, una pérdida de interés o placer, sentimientos de tristeza, culpabilidad, baja autoestima, trastornos del sueño y del apetito, falta de concentración y especulación suicida.

- 15 El tratamiento con medicación antidepresiva es el más común y el tratamiento de primera línea para muchos pacientes que sufren RD, sin embargo, un número significativo de pacientes no responden a la medicación antidepresiva y de hecho algunos se deterioran con los antidepresivos.

El inventor ha desarrollado un nuevo tratamiento de combinación que trata eficazmente estos trastornos debilitantes.

- 20 La divulgación, Andy Zamar et al "High dose levothyroxine for the management of bipolar affective disorder: two case reports" JRSM Open Vol. 8 No. 9 1 sept 2017 divulga el tratamiento de un paciente con diagnóstico previo de depresión, TDAH, bipolar e hipertiroidismo.

La divulgación G Abraham "Letters to the Editor, Combined Transcranial Magnetic Stimulation and Right Unilateral Electroconvulsive Therapy in Patients with Treatment Refractory Depression" CAN J Psychiatry Vol. 49 No. 6 1 junio 2004, página

- 25 42, divulga que rTMS tuvo éxito en un paciente para el tratamiento de la depresión refractaria.

### Resumen de la Invención

La presente invención es conforme a las reivindicaciones.

- 30 Sin pretender la vinculación a ninguna teoría, convenientemente una afección psiquiátrica a tratar puede estar causada o correlacionada con una deficiencia en las hormonas tiroideas, la activación tiroidea o una o más enzimas implicadas en la producción o activación de las hormonas tiroideas o proteínas responsables del transporte intracelular de las hormonas tiroideas. El equipo del Centro de Psiquiatría de Londres descubrió mediante pruebas genéticas que más del 90 % de los casos bipolares analizados de forma aleatoria y consecutiva presentan una deficiencia en una o ambas enzimas necesarias para activar la hormona tiroidea en el cerebro y el organismo, así como una deficiencia en una proteína transportadora transmembrana de hormona tiroidea. Los pacientes que se sometieron a la combinación de rTMS (Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva) y al tratamiento con dosis elevadas de fármacos tiroideos
- 35 vieron cómo su afección se recuperaba por completo tras años de tratamiento infructuoso con fármacos, siendo los rangos de edad de los pacientes entre 15 y 80 años de edad. Este nuevo proceso efectivo también presenta, por lo general, una ausencia de efectos secundarios o unos efectos secundarios mínimos. La hipótesis de los inventores es que la medicación tiroidea aborda la deficiencia tiroidea cerebral y la rTMS forma nuevas vías neurales que permiten
- 40 una remisión más estable a largo plazo gracias a la neuroplasticidad.

La rTMS puede realizarse en combinación con un tratamiento con un medicamento para tratar la depresión, por ejemplo, quetiapina. La quetiapina puede no ser siempre necesaria dependiendo de la presentación y aceptación del paciente.

Los medicamentos pueden combinarse. Por ejemplo,

- 45
- tiroxina y/o liotironina con rTMS; o
  - tiroxina y quetiapina con rTMS; o
  - liotironina y quetiapina con rTMS; o
  - tiroxina y/o liotironina y quetiapina con rTMS

Los tratamientos descritos en la presente memoria pueden usarse con pacientes que son bipolares o que presentan depresión resistente o TDAH.

## Descripción detallada

Términos de la técnica

TSH = HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES

5 Esta hormona procede de la hipófisis para estimular la glándula tiroidea para que produzca más hormona. La TSH aumenta cuando la tiroides tiene problemas.

El rango de referencia aproximado para esta prueba es de 0,27-4,2 mUI/L.

TT4 = T4 TOTAL

Hormonas tiroideas unidas a proteínas. La TT4 disminuye cuando la tiroides tiene problemas.

El rango de referencia aproximado para esta prueba es de 50 a 160.

10 FT4 = T4 LIBRE

Hormonas tiroideas no unidas a proteínas. La FT4 disminuye cuando la tiroides tiene problemas.

El rango de referencia aproximado para esta prueba es de 12,0 a 22,0 pmoles/L

FT3 = T3 LIBRE

La T4 se convierte en T3 y es la única hormona tiroidea realmente usada por las células del cuerpo.

15 El rango de referencia aproximado para la T3 Libre es de 3,1 a 6,8 pmoles/L.

rT3 = T3 INVERSA

Esta se produce como resultado de la eliminación de un anillo de yodo diferente por la Desyodinasas 3 y tiene un rango de referencia de 9-25 ng/dl. La rT3 compete con la T3 a nivel celular.

DIO1 Yodotironina Desyodinasas 1

20 El gen DIO1 codifica la enzima yodotironina desyodinasas de tipo I, una selenoproteína que requiere selenio para su síntesis. La DIO1 cataliza la activación, así como la inactivación de la hormona tiroidea. La reacción de activación cataliza la conversión de la prohormona tiroxina (T4), secretada por la glándula tiroides, en la hormona tiroidea bioactiva (T3). Este gen se expresa predominantemente en el hígado y el riñón y proporciona la mayor parte de la T3m circulante, que es esencial para el crecimiento, la diferenciación y el metabolismo basal.

25 DIO2 Yodotironina Desyodinasas 2

El gen DIO2 codifica la enzima yodotironina desyodinasas de tipo II, una selenoproteína que requiere selenio para su síntesis. La DIO2 cataliza la conversión de T4 en T3 como la DIO1. Sin embargo, este gen se expresa en la tiroides, la placenta, la hipófisis y el cerebro.

Proteínas portadoras

30 Las proteínas portadoras pueden ser cualquiera de los transportadores transmembrana de la hormona tiroidea. El facilitar la captación y liberación de TH por los transportadores transmembrana de TH (THTT) es esencial para su disponibilidad intracelular.

35 Como se apreciará en la técnica, las hormonas tiroideas se consideran típicamente hormonas producidas y liberadas por la glándula tiroides, a saber, tiroxina (T4) que se activa a triyodotironina (T3) a través de las Desyodinasas 1 y 2 y T3 inversa (rT3) a través de la enzima desyodinasas 3 incluyendo la variante de DIO1 rs2235544 34C>A y la variante de DIO2 rs12885300 Gly3Asp, pero sin excluir otras. Por ejemplo, tal como Dio3 u otras variantes; o transportadores incluyendo rs225014 Thr92Ala u otros transportadores.

Diagnóstico de deficiencia/disfunción de la hormona tiroidea

40 Antes del tratamiento con hormona tiroidea, un análogo u otro medicamento para tratar la disfunción tiroidea, se puede comprobar si el paciente es apto para el tratamiento. Por ejemplo, se puede comprobar la función tiroidea completa del paciente.

45 La prueba para comprobar las funciones tiroideas puede incluir un análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar los niveles de uno o más de los siguientes: TSH, T4 Libre y T3 Libre. Esta prueba implica analizar la relación de T4 libre y T3 libre tras la administración de tiroxina, levotiroxina o un análogo o sal, en la que el aumento de T4 libre es sustancialmente mayor que el aumento retardado de T3 libre. rT3 también aumenta significativamente en esta población.

Además, o alternativamente, se puede realizar un ECG para monitorizar la tolerancia al tratamiento tiroideo, así como densitometrías óseas y metabólica.

5 En pacientes sin disfunción de la enzima tiroidea, la administración de hormona tiroidea (tiroxina) hace que la T3 y la T4 aumenten exponencialmente juntas. El inventor ha determinado que en los pacientes bipolares o con depresión resistente o TDAH, la T4 aumenta dramáticamente, pero no se convierte en T3. Estos pacientes son incapaces de activar dosis normales de hormona tiroidea.

Por ejemplo, la T4 libre puede ser 1,5, 2, 3, 4 o más veces su concentración normal, mientras que la T3 libre aumenta modestamente tras la administración de tiroxina o levotiroxina.

10 Si la T3 aumenta exponencialmente a T4, la T3 inversa también aumenta contrarrestando el exceso de niveles de T3, protegiendo así de los efectos secundarios de la T3.

La tiroxina o levotiroxina administrada para la evaluación del paciente puede comprender al menos 50 mcg. Las dosis de liotironina son de al menos 10 mcg.

#### Prueba genética

15 De manera adecuada, un método de identificación o evaluación de uno o más pacientes adecuados para el tratamiento puede comprender la etapa de realizar una prueba genética para identificar la presencia o deficiencia de una o más enzimas implicadas en la activación o producción de la hormona tiroidea.

20 Convenientemente, la prueba genética puede realizarse para identificar la presencia o deficiencia de al menos una enzima, de manera adecuada, al menos una de dos enzimas, implicada en la activación de la hormona tiroidea. De manera adecuada, las pruebas pueden detectar un o unos polimorfismos de DIO1 y/o DIO2. La prueba también puede detectar un o unos polimorfismos en el gen DIO3. De manera adecuada, un polimorfismo puede causar la presencia o deficiencia en la cantidad o actividad de una o más enzimas implicadas en la activación de la hormona tiroidea en el cerebro o la periferia.

25 Preferiblemente, la prueba genética se realiza para identificar la presencia o deficiencia de una o más enzimas implicadas en la activación de la hormona tiroidea en el cerebro, o en la periferia opcionalmente de proteínas codificadas por DIO1 y/o DIO2.

Convenientemente, la prueba genética identifica a los pacientes que tienen dificultades para convertir la T4 (tiroxina) en T3 (hormona tiroidea activa). En realizaciones, algunos pacientes presentan polimorfismos en los genes DIO anteriores. En otras realizaciones, puede haber mutaciones en otros genes de la vía que también afectan a la relación T4/T3. Por ejemplo, mutaciones en las proteínas portadoras intracelulares de T3/T4.

30 Preferiblemente, la prueba genética está dirigida a identificar una deficiencia de la enzima Desyodinasas. Sin embargo, el inventor ha descubierto que los pacientes sin mutaciones en las enzimas DIO1/2 también responden al tratamiento. La hipótesis es que estos pacientes pueden tener mutaciones adicionales en las proteínas portadoras de T3/T4 que también afectan a los niveles de T3.

35 Una prueba genética adecuada para identificar SNP en DIO1/2 es la de Lifecode Gx (TM): <https://www.lifecodegx.com/products/nervous-system>. Los SNP analizados en este kit incluyen los siguientes:

Variante de DIO1		Resultado	Descripción
rs2235544	34C>A	AA	Conversión reducida de T4 a T3. El alelo A de este SNP se asocia con una menor función de la desyodinasas 1, menor T3 libre y relación T3/T4 libre y mayor T4 libre y rT3 en suero.

Variante de DIO2		Resultado	Descripción
rs12885300	Gly3Asp	TC	Alelo T
Rs225014	Thr92Ala	TT	

40 El inventor ha descubierto que más del 90 % de los pacientes bipolares dieron positivo en 1 o más mutaciones en los genes DIO1/2. El gen DIO1 es importante ya que el 20 % de la T3 cerebral procede de la actividad DIO1 periférica y el 80 % deriva de la actividad DIO2 central (cerebral).

Otras pruebas adecuadas incluyen pruebas de para SNP para proteínas portadoras de T4 y/o T3 como se ha explicado anteriormente. El inventor ha descubierto que los pacientes sin mutaciones en DIO1/2 siguen respondiendo al tratamiento. La hipótesis del inventor es que esto es el resultado de una mutación en las diversas proteínas portadoras que transportan T3 al interior de la célula.

## Protocolo de rTMS

Convenientemente, el método puede proporcionar rTMS que en diferentes regiones concentradas del cuero cabelludo.

Diferentes regiones concentradas del cuero cabelludo comprenden sustancialmente una región de corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) izquierda o sustancialmente una región de corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) derecha.

5 Convenientemente, la frecuencia electromagnética preferida usada en los métodos de la presente memoria es inferior a aproximadamente 20,1 Hz. De manera adecuada, la frecuencia electromagnética preferida es superior a aproximadamente 0,9 Hz. Por ejemplo, cualquier rango entre 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20,1 Hz.

10 El protocolo de rTMS puede variar dependiendo de la afección psiquiátrica. Por ejemplo, puede dirigirse al lado izquierdo del cerebro (por ejemplo, a la región DLPFC izquierda del cuero cabelludo) cuando el paciente presenta depresión con aplanamiento afectivo. La frecuencia óptima es de 10 Hz. La iTBS puede usarse en lugar de la rTMS tradicional.

15 El lado derecho del cerebro (por ejemplo, la región DLPFC derecha del cuero cabelludo) puede ser el objetivo cuando se diagnostica al paciente una condición mixta (bipolar mixta, depresión agitada, depresión con fuga de ideas o cualquier variante de depresión mixta y RD); o cuando el paciente es bipolar subumbral o bipolar de ciclo rápido. La frecuencia óptima es de 1 Hz. La cTBS puede usarse en lugar de la rTMS tradicional.

20 Como se ha descrito anteriormente, la rTMS puede proporcionarse como iTBS (rTMS de ráfaga theta intermitente). De manera adecuada, la rTMS puede proporcionarse como cTBS (rTMS de ráfaga theta continua). La iTBS puede administrarse si el paciente está deprimido. Intermitente (rTMS de ráfaga theta) que imita los ritmos naturales del cerebro y dura poco más de tres minutos por tratamiento en comparación con los 25 minutos de la rTMS estándar que ejerce un efecto estimulante; o puede administrarse cTBS si la presentación es mixta, bipolar o diagnosticado de TDAH (la cTBS es estimulación de ráfaga theta continua que ejerce un efecto inhibitor).

25 La rTMS puede realizarse diariamente durante 1, 2, 3, 4 o 5 días/semana durante 3, 4, 5 o 6 semanas. Tras este protocolo inicial, pueden realizarse sesiones de mantenimiento adicionales. La sesión de rTMS puede durar 10, 15, 20, 25, 30 o 35 minutos. Por ejemplo, la rTMS puede realizarse durante 25 minutos diariamente durante 5 días/semana durante 4-6 semanas.

Preferiblemente, una de las frecuencias electromagnéticas alternativas es sustancialmente 1Hz y la otra frecuencia electromagnética alternativa es sustancialmente 10Hz.

30 Convenientemente, una de las alternativas se realiza sustancialmente en una región DLPFC derecha del cuero cabelludo a una frecuencia electromagnética de sustancialmente 1Hz y la otra de las alternativas se realiza sustancialmente en una región DLPFC izquierda del cuero cabelludo a una frecuencia electromagnética de sustancialmente 10 Hz.

35 Cuál de las frecuencias se intenta primero depende de la presentación del paciente. Por ejemplo, si el paciente se presenta deprimido y luego mixto, se prefiere primero una frecuencia de 10 Hz seguida de una frecuencia de 1 Hz. Si el paciente se presenta inicialmente como bipolar y luego deprimido, se prueba en primer lugar una frecuencia de 1 Hz seguida de una frecuencia de 10 Hz. Por lo general, la afección remite con un protocolo, pero puede ser necesario usarlos en tándem si cambia la presentación.

La rTMS se realiza en combinación con un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones. Se considera que esto ayuda a proporcionar una experiencia mejorada del tratamiento.

## Medicamento de uso/Método de tratamiento

40 En el que el paciente ha sido evaluado como que tiene síntomas de una afección psiquiátrica, comprendiendo el método: someter al paciente a una estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en combinación con un medicamento según las reivindicaciones, la rTMS en combinación con el medicamento se produce durante un tiempo suficiente para modular dicha actividad cerebral en la que se logra una mejora en una condición psiquiátrica.

45 En algunos casos, la administración del medicamento según las reivindicaciones puede realizarse antes del tratamiento de rTMS, en otros casos puede realizarse cuando se inicia la rTMS o finalizarse después del tratamiento de rTMS. En casos adicionales, puede realizarse tanto antes como después del tratamiento de rTMS. Los medicamentos según las reivindicaciones pueden continuar de por vida tras la discontinuación de la rTMS.

## Medicamentos adecuados

50 De manera adecuada, el medicamento según las reivindicaciones proporciona la modulación de la cantidad una o unas hormonas tiroideas que se suministra al sujeto/paciente. De manera adecuada, la modulación puede consistir en proporcionar al sujeto niveles de hormona u hormonas tiroideas típicamente observados en una población que no padece una afección psiquiátrica, o niveles normales, aumentados o disminuidos de hormona u hormonas tiroideas, según se requiera para proporcionar una mejora de la afección psiquiátrica en el método. De manera adecuada, el

medicamento según las reivindicaciones puede proporcionarse para alterar la relación de hormonas tiroideas entre sí en el sujeto.

Convenientemente, en algunas realizaciones, el medicamento comprende una combinación de neurolépticos y estabilizadores del humor, excluidos los antidepresivos.

- 5 En algunos casos, la administración de levotiroxina, liotironina o tiroxina de otro modo, o quetiapina puede iniciarse antes del tratamiento de rTMS, en otros casos puede iniciarse durante o después del tratamiento de rTMS. En todos los casos, la levotiroxina puede continuarse después de la rTMS y la quetiapina en algunos casos. La tiroxina y otros fármacos análogos de la hormona tiroidea aumentan la disponibilidad de T3 en el cerebro, tratando así la deficiencia tiroidea cerebral.
- 10 Opcionalmente, el medicamento comprende al menos 25 mg de quetiapina.  
Opcionalmente, el medicamento comprende al menos 50 mcg de tiroxina.  
Opcionalmente, el medicamento comprende al menos 50 mcg de levotiroxina.  
Opcionalmente el medicamento comprende al menos 10 mcg de liotironina
- 15 Opcionalmente, el medicamento comprende al menos 50 mcg de tiroxina, 10 mcg de liotironina y al menos 25 mg de quetiapina.  
  
La dosificación es una vez al día, pero con quetiapina puede ser dos veces y con liotironina de dos a 3 veces al día.  
  
La dosificación puede aumentarse a 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1.000 o más mcg diariamente.  
  
Con liotironina puede aumentarse hasta 160 mcg diariamente y con Quetiapina hasta 800 mg diariamente o según los niveles en sangre.
- 20 Un ejemplo de protocolo puede ser comenzar a administrar al paciente tiroxina u otro medicamento para tratar la deficiencia tiroidea cerebral, junto con rTMS. La rTMS puede variar dependiendo de la presentación del paciente, como se explica a continuación. La quetiapina también puede combinarse con el fármaco para tratar la deficiencia tiroidea.  
  
Preferiblemente, una primera evaluación del paciente puede comprender además la investigación de uno cualquiera o más de:
- 25 (a) signos de pensamientos acelerados subumbrales;  
(b) signos de bipolaridad;  
(c) signos de estados mixtos;  
(d) signos de insomnio;  
(e) ansiedad con antidepresivos anteriores o actuales;
- 30 (f) signos de pensamientos acelerados subumbrales;  
(g) creatividad;  
(h) carreras de éxito;  
(i) rendimiento académico;  
(j) ser capaz de realizar tareas eficazmente antes de o junto a la depresión;
- 35 (k) agitación;  
(l) pensamientos subidos de tono;  
(m) signos de productividad; y  
(n) si el paciente puede realizar varias tareas a la vez.

- 40 Preferiblemente, la primera evaluación del paciente se usa además para determinar si un paciente tiene uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad.

Convenientemente, al determinar que el paciente tiene uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con

depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad, el método comprende además uno cualquiera o más de: discontinuación, reducción, disminución gradual, del tratamiento farmacológico antidepresivo del paciente.

5 Preferiblemente, al determinar que el paciente no tiene uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad, el método comprende además analizar el HCL-32 del paciente.

Convenientemente, al analizar el HCL-32 del paciente, y si el resultado del HCL-32 del paciente es superior a 14, el método comprende además uno cualquiera o más de: discontinuación, reducción y disminución gradual del tratamiento farmacológico antidepresivo del paciente.

10 Preferiblemente, al referirse al HCL-32 de paciente, y al ser el resultado del HCL-32 de paciente inferior a 14 el método comprende además: realizar una segunda evaluación; usándose la segunda evaluación para determinar si el paciente tiene uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad.

Convenientemente, la segunda evaluación comprende investigar uno cualquiera o más de:

- (a) un gráfico prospectivo del estado de ánimo del paciente;
- 15 (b) ser generalmente jovial sin mostrar signos de bipolaridad;
- (c) un historial de volverse uno cualquiera o más de ansioso, agitado por exposición a antidepresivos;
- (d) un historial de cualquier signo de ligera elevación del estado de ánimo, ya sea uno cualquiera o más de sostenida, episódica;
- (e) el nivel de funcionamiento premórbido del paciente sea superior al normal;
- 20 (f) un espectro bipolar;
- (g) hipomanía subumbral premórbida ICD-10;
- (h) signos leves de ciclotimia;
- (i) bipolaridad subumbral;
- (j) realización de un ECG; y
- 25 (k) realización de un análisis de sangre.

30 Preferiblemente, cuando se determina que el paciente tiene, mediante una segunda evaluación, uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras de éxito, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente antes de o junto con depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad, el método comprende además uno cualquiera o más de: discontinuación, reducción, disminución gradual, del tratamiento farmacológico antidepresivo del paciente.

35 Convenientemente, cuando uno cualquiera o más de discontinuación, reducción, disminución gradual, del tratamiento antidepresivo del paciente se lleva a cabo, el método comprende además instruir al paciente a discontinuar antes del tratamiento uno cualquiera o más de: xantinas metiladas en bebidas y medicamentos, alcohol, drogas ilícitas, estimulantes, incluyendo todas las bebidas energéticas, bebidas deportivas, bebidas descafeinadas, y alimentos comercializados como estimulantes energéticos.

Preferiblemente, el método comprende además instruir al paciente a discontinuar antes del tratamiento uno cualquiera o más de: xantinas metiladas en bebidas y medicamentos, alcohol, drogas ilícitas, estimulantes, incluidas todas las bebidas energéticas, bebidas deportivas, cualquier bebida descafeinada y alimentos comercializados como estimulantes energéticos.

40 Convenientemente, el método comprende además instruir al paciente a realizar uno cualquiera o más de, un ECG, un análisis de sangre. Esto proporciona un cribado para el uso de medicación.

Preferiblemente, en el que tras la evaluación se determina que el paciente tiene uno cualquiera o más de:

45 pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con depresión, agitación, ansiedad, bipolaridad el método comprende además administrar cualquiera de:

- (a) quetiapina, incluidos otros desestabilizadores del estado de ánimo, hasta que el paciente se estabilice;
- (b) rTMS en el lado derecho de 1Hz o cTBS hasta que el paciente se estabilice;

(c) rTMS en el lado derecho de 1Hz o cTBS en combinación con quetiapina hasta que el paciente se estabilice;  
y

(d) rTMS en el lado derecho o cTBS en combinación con uno cualquiera o más de un neuroléptico, un estabilizador del estado de ánimo o en combinación con levotiroxina de 50 mcg a 1.000 mcg o liotironina hasta 160 mcg.

Convenientemente, en el que al administrar uno cualquiera o más de:

(a) quetiapina, incluidos otros desestabilizadores del estado de ánimo hasta que el paciente se estabilice;

(b) rTMS en el lado derecho de 1Hz o cTBS hasta que el paciente se estabilice;

(c) rTMS en el lado derecho de 1Hz o cTBS en combinación con quetiapina hasta que el paciente se estabilice;

y

(d) rTMS en el lado derecho de 1Hz o cTBS en combinación con uno cualquiera o más de un neuroléptico, un estabilizador del estado de ánimo

(e) rTMS en el lado derecho de 1 Hz o cTBS en combinación con levotiroxina de 50 mcg a 1.000 mcg o liotironina hasta 160 mcg o Quetiapina,

y se encuentra, por evaluación que: se han suprimido los pensamientos acelerados sub-umbral, agitación, ansiedad, bipolaridad, pero la depresión del paciente todavía permanece; el método comprende además iniciar uno cualquiera o más de, tiroxina, rTMS del lado izquierdo a 10Hz, y una combinación de los anteriores.

Preferiblemente, en el que tras la evaluación se determina que el paciente no tiene uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad, pero la depresión del paciente todavía permanece; el método comprende además iniciar tiroxina.

Convenientemente, en el que tras la evaluación se determina que el paciente no tiene uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad, pero la depresión del paciente todavía permanece; el método comprende además iniciar rTMS del lado izquierdo a sustancialmente 10Hz.

Preferiblemente, en el que tras la evaluación se determina que el paciente no tiene uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados subumbrales, creatividad, carreras exitosas, rendimiento académico, ser capaz de realizar tareas eficazmente con depresión, agitación, ansiedad y bipolaridad, pero la depresión del paciente todavía permanece; el método comprende además iniciar rTMS del lado izquierdo a sustancialmente 10Hz en combinación con tiroxina.

Convenientemente, el método comprende, además, en combinación opcional con la primera y segunda evaluaciones, una tercera evaluación después del tratamiento de rTMS para determinar si el paciente tiene depresión.

Preferiblemente, la tercera evaluación comprende: realizar un ECG; pruebas de la función tiroidea en la línea base mediante un análisis de sangre y el análisis de la relación T4 libre y T3 libre tras la administración de hormona tiroidea, levotiroxina sódica o levotiroxina, en el que el aumento de T4 libre es sustancialmente superior al aumento de T3 libre, con un aumento de T3 inversa. Esto proporciona un cribado de los pacientes, indicando estados mixtos y/o bipolaridad.

Convenientemente, cuando se concluye que el paciente tiene depresión, al paciente: se le administra además uno cualquiera o más de: tratamiento de rTMS del lado izquierdo, prescrito con una dosificación aumentada de tiroxina (u otro fármaco análogo de la hormona tiroidea, es decir, un compuesto que tiene la misma actividad que la tiroxina) de aproximadamente 50 mcg a 1.000 mcg.

Preferiblemente, cuando se concluye que el paciente ha experimentado una reducción significativa de la depresión, el método comprende, además: administrar una rTMS de mantenimiento con periodicidad semanal a partir de entonces durante aproximadamente 4-5 semanas, y después, administrar una rTMS de mantenimiento con periodicidad mensual a partir de entonces.

Opcionalmente, el medio de rTMS proporciona rTMS al paciente a aproximadamente 10,1 Hz.

Opcionalmente, el medio de rTMS proporciona rTMS al paciente a aproximadamente 0,9 Hz.

Preferiblemente, los medios de evaluación proporcionan: medios para realizar una entrevista al paciente; medios para realizar un cuestionario de la lista de comprobación de Síntomas de Hipomanía (HCL-32); medios para realizar una entrevista al observador; y medios para analizar los antecedentes familiares.

De manera adecuada, antes, después o simultáneamente al uso de dicha composición medicamentosa según las



reivindicaciones, se proporciona rTMS al paciente. De manera adecuada, la rTMS puede proporcionarse como se describe en la presente memoria.

Como se apreciará en el arte, las hormonas tiroideas se consideran típicamente dos hormonas producidas y liberadas por la glándula tiroides, a saber, la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4). Los pacientes bipolares, con RD y TDAH tienen una incapacidad para convertir la T4 en T3, lo que provoca una deficiencia tiroidea cerebral.

De manera adecuada, el medicamento puede excluir una cualquiera o más de las xantinas metiladas presentes en bebidas y medicamentos, alcohol, drogas ilícitas, los estimulantes de todo tipo, incluidas bebidas energéticas, bebidas deportivas, bebidas descafeinadas y alimentos comercializados como estimulantes energéticos. De manera adecuada, el medicamento es para tratar la disfunción tiroidea descrita anteriormente.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión resistente, en el que el medicamento se administra a un sujeto/paciente como parte de un régimen de tratamiento en el que el sujeto ha recibido rTMS antes del tratamiento con el medicamento, recibirá rTMS después del tratamiento con el medicamento, o es tratado simultáneamente con rTMS y con el medicamento. De manera adecuada, un medicamento puede excluir una cualquiera o más de xantinas metiladas en bebidas y medicamentos, alcohol, drogas ilícitas, estimulantes de todo tipo, incluidas todas las bebidas energéticas, bebidas deportivas, bebidas descafeinadas, alimentos comercializados como estimulantes energéticos.

De manera adecuada, el medicamento puede usarse en el tratamiento de la afección psiquiátrica en un sujeto en un patrón de administración en el que el medicamento se proporciona antes, después o simultáneamente con rTMS.

#### Ensayo

Un ensayo (por ejemplo, un ensayo de diagnóstico complementario que proporciona información para mejorar la eficacia de la rTMS o de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección psiquiátrica en combinación con un tratamiento de rTMS de un sujeto, por ejemplo, en el que la rTMS se administra antes del tratamiento con el medicamento, se administrará con rTMS después del tratamiento con el medicamento, o se trata simultáneamente con rTMS y se administra un medicamento, y/o monitoriza la respuesta al tratamiento) en el que el ensayo comprende la etapa de determinar la función tiroidea como se describe.

De manera adecuada, el ensayo puede ser un ensayo in vitro y el método comprende la etapa de identificar la presencia o deficiencia de una o más enzimas implicadas en la activación de la hormona tiroidea por encima de un nivel de control o de genes que codifican proteínas portadoras. De manera adecuada, un nivel de control puede determinarse a partir de una población que no padezca una afección psiquiátrica. De manera adecuada, el método puede identificar la presencia o deficiencia de enzimas implicadas en la activación de la hormona tiroidea en relación con un nivel de control. De manera adecuada, el método puede identificar la presencia o deficiencia de una o más enzimas implicadas en la activación de la hormona tiroidea en el cerebro. De manera adecuada, el método puede identificar a pacientes que tienen dificultades para convertir T4 (tiroxina) en T3 (hormona tiroidea activa). De manera adecuada, el método puede identificar una deficiencia de la enzima Desyodinasas. De manera adecuada, el método puede identificar un polimorfismo genético en un sujeto/paciente que proporcione una presencia o deficiencia de una o más enzimas implicadas en la activación de la hormona tiroidea por encima de un nivel de control, por ejemplo, un polimorfismo de una secuencia genética que controle la producción, liberación, actividad o relación de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4 o una deficiencia en la función o producción de las proteínas portadoras de hormonas tiroideas).

Las características y realizaciones preferidas de cada aspecto de la invención son respecto a cada uno de los otros aspectos mutatis mutandis a no ser que el contexto demande otra cosa.

La referencia al material citado o a la información contenida en el texto no debe entenderse como una concesión de que el material o la información formen parte del conocimiento general común o sean conocidos en cualquier país.

Tal y como se usan en la presente memoria, los artículos "un" y "una" se refieren a uno o a más de uno (por ejemplo, al menos a uno) del objeto gramatical del artículo.

"Aproximadamente" significará en general un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones.

A lo largo de la memoria descriptiva, a no ser que el contexto demande otra cosa, se entenderá que los términos "comprenden" o "incluyen", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", "incluye" o "que incluye" implican la inclusión de un número entero o grupo de números enteros indicado, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

#### Figuras

Los aspectos anteriores y otros de la presente invención se describirán ahora con más detalle a modo de ejemplo únicamente, y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra ejemplos ejemplares de métodos que pueden usarse para la evaluación

de pacientes; y

La Figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra ejemplos ejemplares de métodos que pueden usarse para un protocolo de tratamiento de rTMS.

5 En referencia a la Figura 1, se proporciona un proceso 100 de evaluación y análisis de pacientes. Se refiere a un examen de antecedentes psiquiátricos. Preferiblemente, la evaluación del paciente se realiza para determinar los síntomas de una afección fisiológica y/o psiquiátrica, y aún más preferiblemente, para determinar los síntomas de una depresión resistente. Los resultados de la evaluación del paciente son analizados típicamente por un profesional sanitario.

10 En la etapa 102, evaluación, el paciente realiza una prueba psicométrica rutinaria. Por ejemplo, un Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) y un Inventario de Ansiedad de Beck (BAI). En la etapa 104, evaluación, se pide al paciente que rellene un cuestionario de comprobación de Síntomas de Hipomanía (HCL-32). Las pruebas y cuestionarios proporcionan antecedentes sobre el paciente. En algunos casos, estas pruebas y cuestionarios se pueden realizar en la clínica o, en otros casos, se puede esperar que el paciente complete las pruebas y cuestionarios antes de una cita con un profesional sanitario (es decir, fuera de la clínica).

15 Durante la primera evaluación y análisis, 106, se entrevista al paciente, para determinar síntomas de depresión resistente. La primera evaluación del paciente 106 se usa además para determinar si un paciente tiene: pensamientos acelerados subumbrales; y/o creatividad; y/o carreras exitosas; y/o rendimiento académico; y/o es capaz de realizar tareas eficazmente antes o junto con la depresión; y/o agitación; y/o ansiedad; y/o bipolaridad.

El proceso de evaluación comprende además preguntarle a él o ella si ha experimentado uno cualquiera o varios de los siguientes:

- 20 - pensamientos acelerados, bipolaridad y/o insomnio; estados mixtos;
- ansiedad con antidepresivos anteriores o actuales; y/o
- cualquier signo subumbral de pensamientos acelerados; y/o
- cualquier signo actual y/o previo de creatividad; y/o
- cualquier carrera exitosa actual y/o anterior; y/o
- 25 - cualquier rendimiento académico actual y/o anterior; y/o
- ser capaz de realizar tareas eficazmente antes o junto con la depresión; y/o
- agitación; y/o
- pensamientos subidos de tono; y/o
- signos de productividad; y/o
- 30 - ¿puede el paciente realizar varias tareas a la vez?

Puede realizarse una entrevista a un pariente y/o a un observador con referencia a los antecedentes familiares. Si durante una cualquiera o más de estas evaluaciones se obtiene un resultado positivo de uno cualquiera o más de los anteriores, entonces en la etapa 108, se discontinúa y/o reduce y/o disminuye gradualmente el tratamiento antidepresivo. El proceso continúa entonces en la etapa 118, procediendo a partir de ahí.

35 Si la respuesta es negativa, entonces se hace referencia al HCL-32 en la etapa 110. En la etapa 110, evaluación, con referencia al cuestionario cumplimentado en 104, se analizan los resultados del HCL-32 del paciente para ver si la puntuación es superior a 14. Si los resultados son superiores a 14, entonces en la etapa 112, se discontinúa, se reduce o se disminuye gradualmente el tratamiento antidepresivo. A continuación, el proceso continúa en el paso 118, procediendo a partir de ahí.

40 Si el HCL-32 es inferior a 14, entonces en la etapa 114 el paciente es analizado, evaluado y entrevistado más a fondo, en una segunda evaluación. Una vez más, se presta especial atención a la obtención de un resultado positivo en respuesta a las preguntas y/o el análisis y/o la evaluación. Se recibe un resultado positivo de pensamientos acelerados subumbrales; y/o creatividad; y/o carreras de éxito y/o rendimiento académico; y/o ser capaz de realizar tareas eficazmente antes o junto con depresión; y/o agitación; y/o ansiedad; y/o 10 bipolaridad.

45 Además de las primeras etapas de evaluación solicitadas en la etapa 106, la segunda evaluación también puede comprender uno cualquiera o más de los siguientes:

- una referencia a un gráfico prospectivo del estado de ánimo del paciente; y/o
- una entrevista con un familiar/observador; y/o

- evaluación de los antecedentes familiares del paciente; y/o
- ser generalmente jovial sin mostrar signos de bipolaridad; y/o
- investigar si hay antecedentes de ansiedad o agitación por la exposición a antidepresivos; y/o
- un historial de cualquier signo de ligera elevación del estado de ánimo, ya sea sostenida o episódica; y/o
- 5 - investigar si el nivel de funcionamiento premórbido del paciente es superior al normal; y/o
- realización de un análisis de sangre para descartar un trastorno orgánico del estado de ánimo; y/o
- realización y análisis de un ECG de línea base; y/o
- investigar un espectro bipolar; y/o
- 10 - investigar la aparición de estados mixtos, incluyendo uno cualquiera o más de: pensamientos acelerados, y/o depresión, y/o insomnio, y/o agitación; y/o
- investigar hipomanía subumbral premórbida ICD-10; y/o
- investigar signos leves de ciclotimia; y/o
- investigar la bipolaridad subumbral
- un ECG
- 15 - un análisis de sangre

Además, se puede actuar con un alto grado de sospecha sobre la afección del paciente. La evaluación del paciente también puede comprender investigar el nivel de funcionamiento premórbido del paciente. La evaluación adicional del paciente también puede comprender nuevas entrevistas a familiares, amigos, parientes cercanos o similares y/o con o sin un alto grado de sospecha. Cabe señalar que en la etapa 106 también pueden realizarse una cualquiera o más de las siguientes etapas de evaluación.

Si se recibe un resultado positivo, entonces en la etapa 116 se discontinúa, reduce o disminuye gradualmente el tratamiento antidepresivo. A continuación, el proceso continúa en el paso 118, procediendo a partir de ahí.

Antes del tratamiento, en la etapa 118 se instruye al paciente a discontinuar uno cualquiera o más de:

- xantinas metiladas en bebidas o medicamentos; y/o
- 25 - alcohol, incluidas las bebidas alcohólicas; y/o
- drogas ilícitas; y/o
- estimulantes de todo tipo, incluidas todas las bebidas energéticas y/o bebidas deportivas; y/o
- cualquier bebida descafeinada; y/o
- alimentos comercializados como estimulantes energéticos
- 30 Se entiende que la definición de "ilícito" puede variar de definición de un país a otro. Ilícito puede significar "ilegal", "no prescrito" o "no prescrito médicamente". Los "alimentos comercializados como estimulantes energéticos" pueden incluir, por ejemplo, barritas de refuerzo, barritas y/o comprimidos energéticos, y/o suplementos que se toman además de una comida principal.
- 35 Antes del tratamiento, los pacientes se someten a análisis de sangre en la etapa 120 para excluir un trastorno orgánico del estado de ánimo. Los resultados se revisan en consecuencia en la etapa 122. Los pacientes se someten a un ECG de línea base en la etapa 210. En función de los resultados de los análisis de sangre y/o del ECG de línea base, el tratamiento antidepresivo también puede discontinuarse, reducirse o disminuirse gradualmente. A continuación, el método procede a partir de ahí.
- 40 La evaluación inicial del paciente finaliza en la etapa 124 después del ECG de línea base, y continúa a través del conector A hacia el protocolo de tratamiento de la Figura 2.

En referencia a la Figura 2, en la etapa 202, de acuerdo con la primera 106 y la segunda 114 evaluación anterior, se evalúa al paciente para determinar si ha experimentado uno cualquiera o más de los siguientes:

- agitación; y/o

- pensamientos subidos de tono; y/o
  - ansiedad con antidepresivos; y/o
  - tiene una carrera profesional exitosa; y/o
  - rendimiento académico;
- 5 - es capaz de realizar tareas eficazmente antes o junto con la depresión;
- bipolaridad;
  - son productivos; y/o
  - son creativos; y/o
  - pueden realizar varias tareas a la vez
- 10 Si se recibe un resultado positivo, es decir, si la respuesta es afirmativa a una cualquiera o más de las preguntas anteriores, es importante suprimir la agitación, y/o los pensamientos subidos de tono y/o la ansiedad. Si la respuesta es negativa, es decir, se obtiene una respuesta negativa, entonces comienza la etapa 210.
- En algunos casos, en la etapa 204, la quetiapina puede iniciarse y administrarse a un mínimo de 50 mg. Antes de administrar quetiapina, en la etapa 206, es importante determinar si el paciente es intolerante o no puede aceptarla.
- 15 Si este es el caso, entonces se detiene la quetiapina y pueden considerarse otros neurolépticos y/o estabilizadores del estado de ánimo en lugar de la quetiapina.
- Además, pueden administrarse 50 mcg de tiroxina. 50 mcg de levotiroxina o también puede administrarse levotiroxina sódica. También puede administrarse una combinación, por ejemplo, de al menos 50 mcg de tiroxina y al menos 50 mg de quetiapina. A lo largo del proceso de tratamiento, puede producirse un aumento de la dosificación de tiroxina de aproximadamente 50 mcg a 1.000 mcg. Otras cantidades de levotiroxina o levotiroxina sódica pueden incluir 50 mcg a 400 mcg, 50-650 mcg, 100 mcg a 500 mcg, 250 mcg a 600 mcg, 100 mcg a 650 mcg, 50 mcg a 200 mcg, 400 mcg a 1.000 mcg.
- 20 Por ejemplo, cuando se usa en combinación, de 25- 800 mg de quetiapina o según los niveles sanguíneos a 50 mcg -1.000 mcg de levotiroxina, o lioironina 10 mcg-160 mcg.
- 25 Se usa una estimulación del lado derecho de 1Hz (frecuencia electromagnética) (tratamiento inhibitor) hasta que el paciente se estabiliza, en el que la frecuencia electromagnética preferida es superior a aproximadamente 0,9 Hz y en el que la frecuencia electromagnética preferida es inferior a aproximadamente 20,1 Hz.
- En algunos casos más, también puede administrarse estimulación del lado derecho de 1Hz en combinación con quetiapina.
- 30 En la etapa 208, el tratamiento continúa hasta que la agitación y/o los pensamientos subidos de tono y/o la ansiedad se hayan calmado.
- En la etapa 210 se pregunta al paciente si sigue deprimido.
- Si la respuesta es afirmativa, entonces en algunos casos opcionales, en la etapa 212, se inicia el tratamiento con tiroxina, que se inicia a 50mcg, y se mantiene a este nivel durante un período de una semana durante las fases iniciales del tratamiento de rTMS. En otros casos, se administra rTMS sin administrar tiroxina en la etapa 214.
- 35 En la etapa 214, se realiza rTMS del lado izquierdo, a una frecuencia electromagnética preferiblemente de aproximadamente 10,1 Hz (frecuencia electromagnética). Preferiblemente, la frecuencia electromagnética es inferior a aproximadamente 20,1 Hz. Preferiblemente, la frecuencia electromagnética es superior a aproximadamente 0,9 Hz.
- En la etapa 216, los pacientes son seguidos semanalmente por un clínico para comprobar su progreso. Se presta especial atención a la aparición de estados mixtos, por ejemplo, agitación, y/o pensamientos subidos de tono y/o ansiedad. Si aparecen estos últimos, entonces se usa estimulación del lado derecho de 1Hz hasta que el paciente se estabiliza. Esto se lleva a cabo junto con quetiapina.
- 40 Debe administrarse un tratamiento adicional de estimulación del lado izquierdo de 10 Hz si el paciente es intolerante, sigue deprimido o no acepta el tratamiento, o si no se obtiene respuesta al cabo de 4-5 semanas. A continuación, debe aumentarse la tiroxina en 50 mcg cada tres a siete días. Puede producirse un aumento de la dosificación de tiroxina de aproximadamente 50 mcg a un rango de hasta 1.000 mcg. Otras cantidades pueden incluir 50 mcg a 400 mcg, 100 mcg a 500 mcg, 250 mcg a 600 mcg, 100 15 mcg a 650 mcg, 50 mcg a 200 mcg, 400 mcg a 600 mcg.
- 45 Se siguen ECG y análisis de sangre del funcionamiento completo del tiroides, incluyendo TSH, T4 libre y T3 libre.

En la etapa 218, se realiza una tercera evaluación en combinación con las evaluaciones anteriores para determinar si el paciente todavía tiene depresión. Esto puede realizarse antes o después del tratamiento de rTMS.

Usando el ECG, debe prestarse especial atención a la relación de aumento de T4 libre y T3 libre tras el inicio del tratamiento tiroideo, que sería diferente de la de los pacientes no bipolares, en los que el aumento de T4 libre es sustancialmente mayor que el aumento de T3 libre, que tiende a retrasarse. El método mejorado comprende generalmente la administración de levotiroxina y/o tiroxina. A continuación, se realiza un ECG del paciente y se analiza la relación entre la T4 libre y la T3 libre, de forma que el aumento de la T4 libre es sustancialmente mayor que el aumento de la T3 libre, que tiende a retrasarse, tras el uso de dosis altas de levotiroxina y/o tiroxina. La rT3 también aumenta significativamente.

- 5 Esto es diferente de los pacientes no bipolares. Si se considera útil, en algunos casos, también se realiza un ECG del paciente antes de administrarle levotiroxina y/o tiroxina.

Si el paciente no experimenta estados mixtos, lo que indica una reducción significativa de la depresión, entonces en la etapa 220, tras la remisión de la depresión, se sigue con rTMS de mantenimiento de forma semanal (una sesión) durante el primer mes (4-5 semanas), entonces después del primer mes, se siguen sesiones de rTMS mensuales.

- 15 Opcionalmente, tras recibir el tratamiento de rTMS, se hace un análisis para determinar si el paciente se ha recuperado mediante BDII y BAI II, que tienen un punto de corte de 13 e inferior. De manera similar, si el paciente se ha recuperado, entonces se sigue con rTMS de mantenimiento de forma semanal (una sesión) durante el primer mes, donde se siguen sesiones de rTMS mensuales. Si esto no es posible, entonces se administra un número acumulativo de sesiones durante 2-3 meses.

- 20 Si el paciente no se ha recuperado y solo presenta depresión en lugar de síntomas mixtos o ciclos, entonces se procede a la estimulación del lado izquierdo con 10Hz. Después de esto, un médico revisa semanalmente el progreso del paciente.

Generalmente, el tratamiento de rTMS se realiza en el cuero cabelludo del paciente a la frecuencia electromagnética preferida, y durante un tiempo suficiente para modular dicha actividad cerebral, con lo que se consigue una mejora en una afección fisiológica. El tratamiento de ansiedad y/o estados mixtos se realiza sustancialmente en una región de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) derecha del cuero cabelludo a sustancialmente 1 Hz y el tratamiento de rTMS de la depresión se realiza sustancialmente en una región DLPFC izquierda del cuero cabelludo a sustancialmente 10 Hz.

- 25

### **Ejemplo 1 - en Dosis Altas de Levotiroxina (HDL) combinadas con rTMS en 2 pacientes**

#### **Informe de Caso 1**

- 30 Una mujer de 23 años con antecedentes familiares de trastorno bipolar de ciclos rápidos presentó fatiga, sobreingesta, exceso de sueño, bajo estado de ánimo e ideación suicida pasiva, alternando con episodios afectivos mixtos, a saber, depresión con fuga de ideas complicada por agitación, irritabilidad e ira.

También presentaba fases de hipomanía (aumento de la energía asociado a marcados sentimientos de bienestar y felicidad).

- 35 Estaba tomando altas dosis de Citalopram que está contraindicado.

La puntuación del Inventario de Depresión de Beck fue de 38, en consonancia con una depresión grave; la del Inventario de Ansiedad de Beck, de 20, y la del cuestionario HCL-32, de 29, en consonancia con una probabilidad del 80 % de depresión bipolar.

Se diagnosticó un trastorno bipolar de ciclo rápido (RCBPD).

- 40 Los análisis de sangre exhaustivos excluyeron una causa orgánica. Empezó a tomar levotiroxina 50mcg od y fue aumentando gradualmente hasta dosis suprafisiológicas.

Se le prescribió quetiapina, a una dosis autorizada, pero se discontinuó debido al aumento de peso. Se inició rTMS, y la paciente informó de mejoras significativas en su estado de ánimo, pero seguía sintomática.

- 45 Un mes después, presentaba pensamientos acelerados y un aumento de los niveles de energía. La dosis de Levotiroxina aumentó a 400mcg una vez al día.

Dos meses después estaba en remisión y dijo sentirse mejor en mucho tiempo. Se aumentó HDL a 500 mcg o.d. por síntomas depresivos residuales menores. Más de un año después sigue en remisión con HDL incluyendo rTMS de mantenimiento sin efectos secundarios.

- 50 Tomando Levotiroxina 500mcg o.d., ECG: ritmo sinusal, QTc normal. Estaba clínicamente eutiroides. Análisis de sangre: TSH < 0,01miu/L (0,27 - 4,2), fT4 37,1pmoles/L (12 - 22), fT3 8,4pmoles/L (3,1 - 6,8). T3 inversa: 30ng/dL (10 - 24). Análisis genético: DIO1 de tipo salvaje, polimorfismo heterocigoto del gen DIO2 (rs225014; T92A).

**Informe de Caso 2**

Mujer de 53 años que presenta un estado afectivo mixto caracterizado por depresión profunda y fuga de ideas tales como pensamientos acelerados incesantes, agitación, angustia, desesperanza y pensamientos suicidas intensos.

5 Fue diagnosticada con TDAH y trastorno bipolar, este último mal tratado. Su estado de ánimo empeoró sustancialmente tras un viaje a Australia.

Se inició quetiapina y se aumentó la dosis a 700 mg diarios, lo que mejoró parcialmente su estado de ánimo. Se comenzó con levotiroxina 50mcg una vez al día y la dosis aumentó lentamente a 400mcg una vez al día y su estado de ánimo se estabilizó. El ECG mostró ritmo sinusal, con una frecuencia de 63 lpm.

10 Desgraciadamente, sufrió una recaída unos meses después de tomar estos dos medicamentos, por lo que se inició la rTMS.

Finalmente se aumentó HDL 750mcg una vez al día. Esto, junto con la rTMS, logró la remisión, sin efectos secundarios.

Ella ha estado en remisión completa con HDL 750mcg OD, Quetiapina 700mg OD y rTMS de mantenimiento durante más de un año. No ha indicado efectos secundarios ni síntomas de tirotoxicosis.

15 En la exploración, el pulso fue de 85 lpm y regular, peso de 71 kg (sin pérdida de peso inintencionada). Clínicamente es eutiroidea.

La TSH estaba suprimida, fT4 77,3pmoles/L (12 - 22), fT3 11,7pmoles/L (3,1 - 6,8) y T3 inversa elevada: 79ng/dl (10 - 24). La función tiroidea antes de Levotiroxina era normal: TSH 2,20miu/L (0,27 - 4,2), fT4 12,3pmoles/L y fT3 3,6pmoles/L (mismos rangos de referencia o fT4 y fT3). Presentaba un polimorfismo heterocigoto tanto del gen DIO2 (rs225014; T92A) como DIO1 (rs2235544; 34C>A).

**20 Discusión**

Se describen dos casos de pacientes con RCBPD, resistentes a los tratamientos estándar, que lograron la remisión de la enfermedad usando dosis altas de levotiroxina con rTMS.

Existe una asociación entre BPD y disfunción del eje tiroideo (HPT).

25 Es más probable que la enfermedad tiroidea esté presente en las formas más resistentes y de ciclos rápidos de BPD. Sin embargo, las alteraciones francas del eje HPT son inusuales en el trastorno bipolar de ciclo rápido. En su lugar, se ha sugerido una "hipofunción latente del eje tiroideo" como posible mecanismo de la respuesta a dosis altas de Levotiroxina.

Los estudios han mostrado que la Levotiroxina en dosis altas ayudó a lograr la remisión en el trastorno bipolar de ciclo rápido y fue segura sin rasgos de tirotoxicosis.

30 Nuestros dos pacientes presentaban un polimorfismo heterocigoto del gen DIO2 y, curiosamente, una relación fT4:fT3 elevada.

**Conclusión**

- El trastorno bipolar de ciclo rápido y los estados afectivos de estado mixto son afecciones peligrosas con altas tasas de mortalidad y morbilidad.
- 35 • Los tratamientos estándar suelen ser ineficaces.
- Los datos destacan una asociación entre polimorfismos del gen DIO2 y el trastorno bipolar
- Especulamos que el BPD es una forma de hipotiroidismo cerebral y que HDL ayuda a superar el déficit mientras que las desyodinasas inactivadoras robustas en la periferia protegen de la tirotoxicosis sistémica.
- Esto se pone de manifiesto por hallazgos de examen clínico normal y rT3 elevada.
- 40 • La rTMS ejerce su bien establecido efecto neuroplástico, ayudando a alcanzar y mantener la remisión como complemento de HDL.

**Ejemplo 2 - en 20 pacientes**

45 El Dr. Andy Zamar (Psiquiatra Consultor), la Dra. Abbi Lulsegged (Endocrinóloga Consultora), el Dr. Robin Roberts (Cardiólogo Consultor) y su equipo del Centro de Psiquiatría de Londres han descubierto mediante pruebas genéticas que más del 90 % de los casos bipolares analizados de forma aleatoria y consecutiva presentan una deficiencia de una, dos o ambas enzimas necesarias para activar la hormona tiroidea en el cerebro y el cuerpo.

Estos pacientes son incapaces de activar dosis normales de hormona tiroidea. El equipo descubrió que, como resultado, pueden ser tratados con efectos secundarios mínimos o nulos con dosis altas de tiroxina y rTMS, y algunos pueden necesitar un fármaco adicional frente al requisito habitual de un estándar de 3 a 4 fármacos que, por regla general, causan efectos secundarios significativos.

- 5 Los pacientes que se sometieron a la combinación de rTMS y dosis altas de combinación de tiroides vieron cómo su afección se recuperaba por completo tras años de tratamiento infructuoso con fármacos (véanse más abajo los detalles del ensayo clínico). Este nuevo y eficaz proceso también muestra en general una ausencia de efectos secundarios o unos efectos secundarios mínimos, lo cual es una noticia maravillosa para los pacientes que reciben el tratamiento.

- 10 El hecho de que estos pacientes no sufrieran efectos secundarios con dosis altas de tiroxina ya se había descrito anteriormente, pero nunca se entendieron las razones y el tratamiento nunca se dirigió a una población específica identificable, ya que nunca se relacionó con ninguna disfunción tiroidea, p. ej., deficiencia de la enzima desyodinasas.

#### Ensayo clínico

Se comenzó un análisis retrospectivo de 20 pacientes consecutivos con RCBPD que alcanzaron remisión durante un mínimo de 6 meses.

- 15 Todos los pacientes cumplían los criterios de ICD-10 para el trastorno bipolar y eran muy sintomáticos. 17 eran mujeres, con una edad promedio de 32,4 años. Todos, excepto uno, tenían SNP bien de DIO1, DIO2 o ambos. Todos menos 2 pacientes fueron tratados con rTMS para inducir neuroplasticidad cerebral.

- 20 El promedio de fT4 antes del tratamiento fue de 17,0 pmoles/L (12-22), y fT3 de 4,5 pmoles/L (3,1-6,8), después del tratamiento, la FT4 fue de 59,7 pmoles/L. y la fT3 de 5,3 pmoles/L. La relación promedio fT4:fT3 antes del tratamiento fue de 3,97:1, y después del tratamiento, fue de 5,26:1.

El rango de HDT fue de 200-800 mcg para la remisión. Promedio de 472 mcg diarios.

La tasa de discontinuación fue del 0 %. Un paciente requirió una reducción de la dosis (de 750 mcg a 600mcg) debido a los efectos secundarios. 12 pacientes necesitaron 1 estabilizador del estado de ánimo.

- 25 HDL ayuda a superar la deficiencia relativa (cerebral) y que los polimorfismos de DIO1 y DIO2 desempeñan un papel en esta deficiencia. (ii) Las desyodinasas inactivadoras robustas en la periferia ayudan a proteger de la tirotoxicosis sistémica.

El RCBPD es un hipotiroidismo predominantemente cerebral, que se presenta con

sintomatología psiquiátrica grave. La HDT combinada con rTMS para la neuroplasticidad se considera ventajosa para la remisión de los síntomas psiquiátricos.

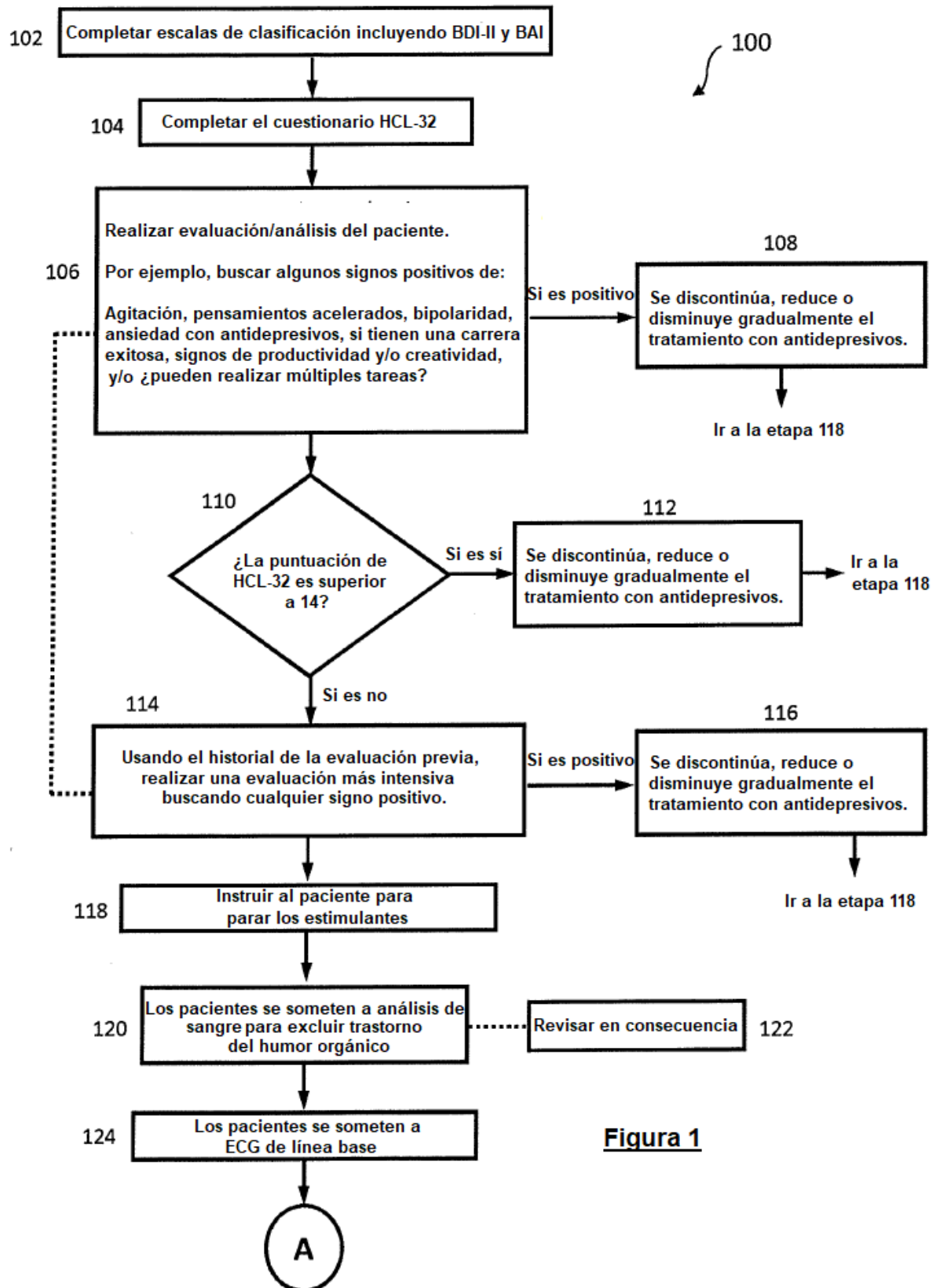
- 30 Los protocolos convencionales contra los pacientes resistentes al tratamiento suelen tener éxito en aproximadamente el 25-30 % de los casos. El inventor ha observado tasas de éxito superiores al 60 % en casos reales de resistencia a fármacos.

- 35 Los pacientes con trastorno depresivo recurrente responderán a la estimulación del lado izquierdo a 10 Hz según el protocolo normal. Debe prestarse especial atención y cuidado a la población bipolar subumbral y/o a los pacientes con trastorno depresivo mayor que teóricamente podrían deteriorarse o haberse deteriorado con antidepresivos.

## REIVINDICACIONES

1. Un medicamento seleccionado de tiroxina, levotiroxina o levotiroxina sódica, para su uso en un método de tratamiento de la depresión resistente, en un paciente que se ha determinado que tiene una afección psiquiátrica, en el que el método comprende además someter al paciente a estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), seleccionándose el paciente para el tratamiento sobre la base de una evaluación que comprende, tras la administración de tiroxina o levotiroxina o levotiroxina sódica, la realización de un ECG; y el análisis de la relación T4 libre y T3 libre, en el que el aumento de la concentración de T4 libre es sustancialmente superior al aumento de la concentración de T3 libre.
2. El medicamento seleccionado de tiroxina, levotiroxina o levotiroxina sódica, para su uso en un método de tratamiento de la depresión resistente según la reivindicación 1, en el que el medicamento también comprende un estabilizador del estado de ánimo o un neuroléptico; o quetiapina.
3. El medicamento seleccionado de tiroxina, levotiroxina o levotiroxina sódica, para su uso en un método de tratamiento de la depresión resistente según la reivindicación 2, en el que el medicamento comprende:
  - a) al menos 50 miligramos de quetiapina;
  - b) al menos 50 microgramos de tiroxina;
  - c) al menos 50 microgramos de levotiroxina; o
  - d) al menos 50 microgramos de tiroxina y al menos 50 miligramos de quetiapina.
4. El medicamento seleccionado de tiroxina, levotiroxina o levotiroxina sodio, para su uso en un método de tratamiento de la depresión resistente según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el medicamento excluye los antidepresivos.
5. El medicamento seleccionado de tiroxina, levotiroxina o levotiroxina sódica, para su uso en un método de tratamiento de la depresión resistente según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el rTMS se realiza en las siguientes regiones concentradas del cuero cabelludo:
  - a) sustancialmente región de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) izquierda; y
  - b) sustancialmente región de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) derecha.
6. El medicamento seleccionado de tiroxina, levotiroxina o levotiroxina sódica, para su uso en un método de tratamiento de la depresión resistente según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la frecuencia electromagnética preferida para rTMS es: a) inferior a aproximadamente 20,1 Hz; o b) superior a aproximadamente 0,9 Hz.
7. El medicamento seleccionado de tiroxina, levotiroxina o levotiroxina sódica, para su uso en un método de tratamiento de la depresión resistente según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el rTMS se administra en frecuencias alternas, una primera frecuencia electromagnética y una segunda frecuencia electromagnética opcionalmente en la que la primera frecuencia electromagnética es sustancialmente de 1 Hz y la segunda frecuencia electromagnética es sustancialmente de 10 Hz.





**Figura 1**

