

Candela Zorzo^{1,2}
María Banqueri^{1,2}
Sara G. Higarza^{1,2}
Alberto M. Pernia³
Jorge L. Arias^{1,2}

Estado actual de la estimulación magnética transcraneal y sus aplicaciones en psiquiatría

¹Laboratorio de Neurociencias, Departamento de Psicología, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

²INEUROPA, Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias, Oviedo, España

³Área de Tecnología Electrónica, Universidad de Oviedo, Gijón, España

Introducción. La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica de estimulación cerebral no invasiva que puede constituir una intervención terapéutica en multitud de trastornos psiquiátricos.

Objetivo. Revisar la eficacia de la EMT en la modulación de las funciones cognitivas, así como detallar las potenciales aplicaciones en tratamientos de trastornos psiquiátricos.

Desarrollo. La EMT ha sido empleada tradicionalmente para el tratamiento de diversas condiciones neurológicas o psiquiátricas debido a la modulación de la actividad de distintas áreas y redes cerebrales. Se observa beneficio terapéutico en trastornos depresivos, de ansiedad, de la esquizofrenia, de adicción, del neurodesarrollo, así como en daño cerebral adquirido y trastornos que cursan con neurodegeneración. Asimismo, constituye una técnica que presenta gran tolerancia y complementariedad con otras terapias. Sin embargo, existen dificultades para definir un tratamiento óptimo según qué patología: los parámetros de estimulación son muy variables y no se conocen en detalle los efectos a nivel celular en el sistema nervioso.

Conclusión. Si bien es cierto que los beneficios terapéuticos de esta técnica son numerosos, precisa de una mayor investigación. Es necesario detallar el mecanismo de acción que induce la terapia, así como los posibles efectos secundarios a largo plazo, si los hubiera. Ello permitiría diseñar protocolos de tratamiento específicos para diferentes alteraciones neurológicas.

Palabras clave: Estimulación Magnética Transcraneal, Psiquiatría, Depresión, Ansiedad, Neurodesarrollo, Neurodegeneración

Actas Esp Psiquiatr 2019;47(3):110-21

Current State of Transcranial Magnetic Stimulation and its use in Psychiatry

Introduction. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a noninvasive brain stimulation technique that could be used as a therapeutic intervention in order to treat psychiatric disorders.

Aim. Reviewing the effectiveness of TMS in the modulation of cognitive functions and also detailing its potential applications in psychiatric treatments.

Development. TMS has been traditionally used for the treatment of a great variety of neurological or psychiatric conditions by modulating the activity in brain areas and networks. Therapeutic benefit has been found in depressive disorders, anxiety, schizophrenia, addiction, and neurodevelopmental disorders as well as in brain damage and neurodegenerative disorders. Moreover, TMS is a technique which offers great tolerance and can be used as complement with other therapies. However, it is not easy to define an optimal treatment for every pathology: the parameters of stimulation are variable, and its effects at the cellular level of the nervous system are not well-known.

Conclusion. While it is true that TMS provides many therapeutic benefits, it requires further investigation. It is necessary to detail the action mechanism of the stimulation and the long-term side effects, if any. This information would allow the design of specific treatment protocols for different psychiatric disorders.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation, Psychiatry, Depression, Anxiety, Neurodevelopment, Neurodegeneration

Correspondencia:

Candela Zorzo

Laboratorio de Neurociencias, Departamento de Psicología, Universidad de Oviedo

Plaza Feijoo s/n

33003 Oviedo, España

Fax: (+34) 985 10 41 44

Correo electrónico: UO223002@uniovi.es

INTRODUCCIÓN

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica de estimulación cerebral no invasiva. Fue introducida por Barker en 1985¹ y constituye una herramienta terapéutica que permite modificar la plasticidad cerebral de forma externa al cráneo². La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética de Faraday, en el cual la energía eléctrica puede ser convertida en campos magnéticos, y dichos campos magnéticos pueden ser transformados en energía eléctrica. De este modo, la EMT tiene como objetivo inducir corrientes en regiones cerebrales concretas, produciendo cambios selectivos en el potencial de las neuronas^{3,4}.

La aplicación de la EMT puede variar conforme al propósito del profesional. Existen tres modalidades aplicables: la estimulación magnética transcraneal simple (EMTs) que proporciona un único pulso magnético en la corteza cerebral, la estimulación magnética transcraneal de pulsos pareados (EMTpp), caracterizada por la aplicación de dos pulsos magnéticos separados por un intervalo de tiempo variable, de modo que en función de la duración del intervalo, se obtiene un efecto inhibitorio o facilitador y, por último, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) –en la que se centrará la presente revisión–, que es capaz de ejercer su efecto a través de un tren de pulsos magnéticos repetidos regularmente^{4,5}.

Los parámetros de estimulación son muy variados en la bibliografía, y antes de seleccionar ninguno de ellos el profesional debe medir el umbral de activación motora del paciente, con el objetivo de realizar los tratamientos por debajo del mismo. El umbral motor en reposo (UMR) se define como la intensidad mínima necesaria requerida para generar un potencial evocado motor (PEM) en un músculo diana en condición de reposo, siendo comúnmente 50 μ V en el 50% de los ensayos⁶. El procedimiento comenzaría administrando una intensidad inferior, del orden del 35% para ir aumentándola gradualmente de 5 en 5%, hasta que evoque consistentemente el PEM. A partir de entonces, la intensidad del estímulo se reduce gradualmente en pasos de 1 en 1%⁶. La importancia de expresar la intensidad de la estimulación en estudios clínicos como porcentaje de UMR radica en la existencia de una variabilidad interindividual en la excitabilidad cortical de reposo⁷.

El objetivo de la EMT es producir cambios relativamente pequeños en los potenciales de membrana que modulen la excitabilidad neuronal intrínseca sin producir de manera directa potenciales de acción⁸, pero que sin embargo, estas alteraciones temporales de la excitabilidad produzcan efectos duraderos y consistentes sobre las neuronas⁹. En función de la frecuencia de estimulación administrada, los efectos van a ser diferentes. La EMTr puede ser considerada de baja o alta frecuencia. Existe cierto consenso en que la

estimulación de baja frecuencia ejerce un efecto inhibitorio, mientras que la de alta frecuencia desencadena un efecto excitatorio. En general, se establece que son bajas aquellas frecuencias ≤ 1 Hz y altas a partir 1 Hz, siendo comúnmente empleado en investigación con animales rangos de 0,3-1 Hz como estimulación de baja frecuencia, y 5-20 Hz en el caso de frecuencias altas⁷.

El aparataje necesario implica un complejo sistema eléctrico (Figura 1) que será capaz de hacer fluir miles de amperios en milisegundos a través de una bobina de estimulación que generará el campo magnético (Figura 2). En concreto, se requiere una unidad central para indicar la cantidad de corriente y sincronizar su liberación, capacitadores que acumulen carga eléctrica, cableado y una bobina de estimulación, existiendo diversos tipos. La geometría de la bobina determinará la intensidad, penetración del estímulo y focalidad del área estimulada, de modo que las bobinas circulares estimularán regiones cerebrales corticales amplias, mientras que las que presentan forma de ocho, pueden aumentar la focalidad de estimulación. Ello es debido a que su configuración –dos bobinas circulares unidas– permite que cada una de las bobinas transporte corrientes en dirección opuesta a su pareja, produciéndose una suma del campo eléctrico allí donde se unen ambas¹⁰⁻¹². Asimismo, la focalidad de la estimulación depende del diámetro de la bobina, siendo más focal cuanto menor resulta el diámetro⁶. La extensión de la activación cortical obedece a múltiples factores, como la forma de la bobina, la forma de la onda que genera el pulso (monofásica o bifásica) y, por supuesto, la disposición de la bobina sobre el cráneo del sujeto¹³.

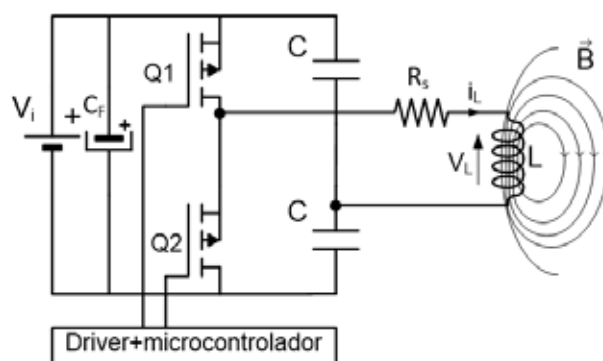


Figura 1

Diagrama esquemático del sistema eléctrico que alimenta la bobina en un estimulador magnético, siendo L el punto de emisión

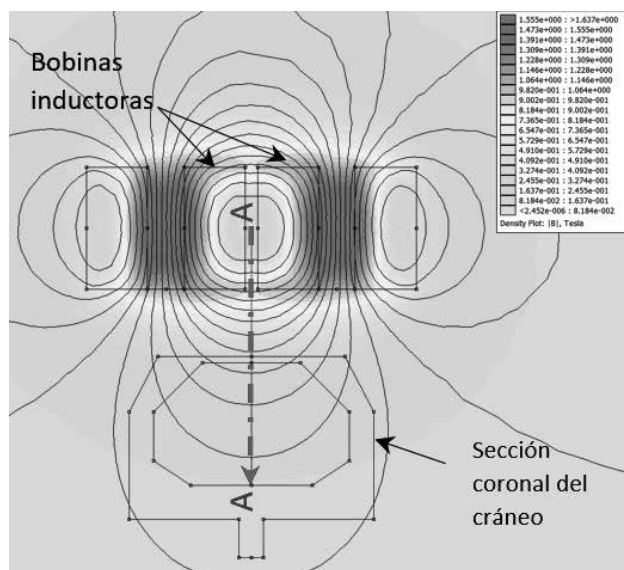


Figura 2

Distribución teórica de los campos magnéticos inducidos por una bobina de estimulación, indicando la línea A-A el poder de penetración que le permite atravesar tanto el cráneo como el encéfalo

En definitiva, los parámetros utilizados determinarán los resultados obtenidos en el tratamiento de la EMT. Por tanto, es esencial adecuar la frecuencia, intensidad, número de pulsos, intervalo entre ensayos y número de sesiones. La frecuencia de estimulación oscila entre 1 y 60 Hz, aunque las más utilizadas son de 1 a 10 en función del objetivo que se persiga¹⁴. La intensidad de pulso es muy variable, oscilando desde 0,7 a 3,4 Teslas (T)⁴, siendo lo más común entre 1 o 2 T⁶. Respecto al número de pulsos de la EMT, estos pueden variar entre 15 y 2400¹⁴. El intervalo entre ensayos es variable, oscilando los más comunes entre 10 y 30 s¹⁵. Por último, el número de sesiones necesarias dependerá de la dolencia y la gravedad en el caso de la clínica, y de los objetivos experimentales en el caso de la neurociencia cognitiva.

La aplicación de campos magnéticos capaces de inducir corrientes eléctricas en el tejido nervioso y los subsiguientes cambios selectivos en el potencial de las neuronas⁴ han permitido vislumbrar el potencial terapéutico de la EMTr en el campo de la psiquiatría¹⁶. Concretamente, la EMTr puede aumentar o disminuir la excitabilidad cortical, pudiendo ser útil para tratar enfermedades en las que exista una hipo- o hiperfuncionalidad de alguna red cortical, donde cambios en la excitabilidad cortical induzcan una reorganización de las redes neurales⁶. De este modo, la EMTr aplicada en un área cerebral específica puede ejercer un efecto en otra región cerebral a través de las redes neurales del mismo, algo que

también se encuentra utilizando otras terapias no invasivas, como la luz láser de baja potencia, hallando un efecto beneficioso en ciertas patologías como ha sido descrito en encefalopatía hepática mínima¹⁷. Por último, destacamos que la EMTr tiene un perfil de seguridad bien establecido y es capaz de modular la actividad cerebral sin cirugía, anestesia ni inducción de convulsiones⁴.

Caracterizar los circuitos celulares y cerebrales que sustentan la función cognitiva y emocional, definir la naturaleza y las causas e identificar tratamientos más efectivos en trastornos psiquiátricos es de relevante importancia. En esta revisión se abordan los efectos de la EMTr en el tratamiento de trastornos depresivos, de ansiedad, de esquizofrenia, adictivos y del neurodesarrollo, así como posible intervención en pacientes que presenten daño cerebral o enfermedades que cursen con neurodegeneración. Un tratamiento adecuado puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes, no sólo en el ámbito clínico sino también en la esfera social y profesional.

APLICACIONES DE LA EMT EN PSIQUIATRÍA

Trastornos depresivos

Dentro de la clasificación trastornos del estado de ánimo se encuentra el trastorno depresivo mayor, un trastorno crónico y recurrente que causa malestar clínico y deterioro en la esfera social, laboral u otras en áreas importantes para el funcionamiento de la persona aquejada¹⁸ que en ocasiones, presenta resistencia a tratamientos convencionales.

Las primeras investigaciones que abordaron el uso de la EMTr en trastornos depresivos tuvieron lugar en la década de 1990. Distintos grupos de investigación comenzaron a aplicar campos magnéticos en la corteza cerebral de pacientes que sufrían un trastorno depresivo, realizándose con mayor frecuencia administraciones de alta frecuencia en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) izquierda (5-20 Hz; 5-20 sesiones)¹⁹⁻²³, pero también de baja frecuencia en la CPFDL derecha (1 Hz; 10 sesiones)²⁴. Aunque los parámetros de estimulación eran variables (frecuencia, intensidad y días de tratamiento), se comenzaron a observar mejoras en el estado de ánimo de estas personas, mostrando disminución en sintomatología depresiva evaluada mediante diversas escalas, por ejemplo la escala de depresión de Hamilton (HDRS)^{19,24-26}. En consecuencia, existen meta-análisis en el campo que concluyen que la EMTr es eficaz en la mejora de tasas de respuesta y remisión en trastornos depresivos²⁷⁻²⁹, habiendo sin embargo, algunos estudios que muestran la superioridad de la terapia electroconvulsiva (TEC) frente a la EMTr³⁰.

En relación al beneficio en diversas funciones cognitivas que pueden verse alteradas debido al proceso depresivo, se han encontrado mejoras clínicas en memoria de trabajo²⁰, memoria verbal episódica, lenguaje y función visoespacial²¹. Adicionalmente, resultados interesantes muestran correlaciones entre baterías neuropsicológicas y hallazgos neurofisiológicos, sugiriendo una remodelación plástica de las conexiones sinápticas inducidas por el tratamiento de EMTr²².

Por otra parte, la investigación en modelos animales detalla cómo la EMTr puede incrementar los potenciales postsinápticos excitatorios tras la inducción de potenciación a largo plazo, probando el efecto antidepressivo tras un periodo corto de tratamiento y alta frecuencia³¹. Además, esta intervención se relaciona con un aumento en la proliferación de células del hipocampo y factores neurotróficos, lo que sugiere cierta relación con la neuroplasticidad³². Por último, también se han encontrado beneficios en las estrategias de afrontamiento, volviéndose éstas más activas durante la exposición a la prueba de natación forzada³³, algo que podría estar emulando parte de la sintomatología depresiva encontrada en la población humana.

Con todo ello, podemos concluir que la EMTr se ha convertido en una prometedora terapia alternativa para el tratamiento de trastornos depresivos. De este modo, existe cierto consenso sobre el método de administración óptimo, sugiriéndose la aplicación de altas frecuencias en la CPFDL izquierda^{27,34,35}. Sin embargo, los mecanismos neurobiológicos subyacentes del efecto antidepressivo de la EMTr aún no se conocen en profundidad.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad se encuentran entre los trastornos psiquiátricos más frecuentes. Aunque existen intervenciones psicoterapéuticas y psicofarmacológicas efectivas, un considerable número de pacientes no responde a intervenciones estándar³⁶. Dado que la EMTr es capaz de modular la excitabilidad cortical de forma local y no invasiva, podría situarse como un posible enfoque de tratamiento alternativo en trastornos de ansiedad. Partiendo de la base de que existe una amplia clasificación de trastornos de ansiedad, en esta revisión se van a contemplar algunos de los subtipos.

El trastorno de ansiedad por estrés post-traumático (TEPT) es un trastorno psiquiátrico crónico que puede ocurrir tras un determinado evento traumático. Un tercio de los pacientes aquejados de este trastorno son resistentes al tratamiento³⁷. El TEPT se traduce, entre otras alteraciones, en hipoactivación de la corteza prefrontal (CPF)³⁸, de modo que la EMTr podría devolver a la CPF a su actividad normal. El primer estudio en investigar los efectos de la EMTr en el TEPT se basó en una aplicación de baja frecuencia (0,3 Hz; 1 se-

sión) en la corteza motora en ambos hemisferios, encontrando una disminución de los síntomas centrales como la evitación, somatización o ansiedad³⁹. Además, recientemente, se han observado mejoras en la hiperactivación fisiológica⁴⁰.

El trastorno de ansiedad generalizada está caracterizado por una preocupación excesiva y persistente, así como déficits en la regulación e identificación de experiencias emocionales. Estudios preliminares de la EMTr (1 Hz; 30 sesiones) aplicada en la CPFDL derecha sugieren que es capaz de mejorar los síntomas del trastorno⁴¹, pudiendo provocar una modificación de la excitabilidad neural en el lugar de aplicación⁴². Empleando el mismo protocolo, también se han encontrado mejoras en la regulación emocional tanto post-tratamiento como en un seguimiento de 3 meses⁴³. Además, parámetros de estimulación diferentes a los indicados (20 Hz; 25 sesiones) aplicados en la CPFDL derecha, mostraron una reducción de los síntomas de ansiedad evaluados mediante la escala de ansiedad de Hamilton (HARS) en al menos un 50% de la puntuación total, manteniéndose los beneficios hasta 4 semanas después del tratamiento⁴⁴.

Por otra parte, el trastorno de pánico se caracteriza por la presencia de episodios inesperados y repetidos de intenso miedo acompañados por síntomas físicos, además del temor a futuros episodios de pánico. Estudios preliminares muestran como la aplicación de la EMTr (1 Hz; 10 sesiones) en la CPFDL derecha en trastorno de pánico comórbido con depresión mayor puede resultar en una mejoría clínica⁴⁵, encontrándose asimismo beneficios cuando la estimulación es aplicada tanto en la CPFDL derecha como en la izquierda⁴⁶. Por lo tanto, se sugiere que la EMTr podría ayudar a normalizar la actividad cerebral alterada en pacientes afectados por este trastorno⁴⁷.

El trastorno de fobia social se caracteriza por presentar un miedo y evitación excesiva a las situaciones sociales¹⁸, pudiendo encontrarse beneficios tras la aplicación de la EMTr. Teniendo en cuenta que estructuras cerebrales como la CPF medial (CPFm) y la amígdala juegan un papel clave en el trastorno⁴⁸, se revela que tras una sesión de 1 Hz de EMTr en la CPF ventromedial derecha se puede adquirir una mejoría en los niveles de ansiedad y en las habilidades sociales, algo que se mantiene hasta 2 meses tras la estimulación^{49,50}. En este caso, se emplearon diferentes escalas neuropsicológicas: el Inventario de Depresión de Beck (BDI), el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) y la escala de ansiedad social de Liebowitz (LSAS). Sin embargo, teniendo en cuenta los hallazgos de la EMTr en trastornos de ansiedad se sugiere la hipótesis de la aplicación de baja frecuencia en la CPFm derecha en combinación con alta frecuencia en la CPFm izquierda⁵⁰.

Por último, intervenciones en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) también podrían mostrar beneficio tera-

péutico. Este se caracteriza por la presencia de pensamientos obsesivos y/o actos compulsivos recurrentes y se sugiere la participación de estructuras tanto corticales como subcorticales. Concretamente, una hiperactivación dentro de los circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales, incluidas cortezas prefrontales y orbitofrontales, área motora, cuerpo estriado, globo pálido y tálamo podrían ser responsables de los síntomas del TOC⁵¹. Debido a la disfuncionalidad de regiones corticales, algunos investigadores esperaban que el enfoque de EMTr en la CPF podría ayudar a la disminución de los síntomas del TOC. Consecuentemente, las primeras investigaciones en el campo observaron reducciones en impulsos compulsivos⁵² y mejoras clínicas en pacientes con TOC y síndrome de Tourette⁴⁷. Más recientemente, la EMTr aplicada en el área motora suplementaria (1 Hz; 30 sesiones)⁵³ o en la CPFDL (1 Hz; 10 sesiones) bien en el hemisferio derecho⁵⁴, bien en ambos hemisferios⁵⁵ muestra reducción en puntuaciones obsesivo-compulsivas. Sin embargo, otros estudios no encontraron los beneficios comentados⁵⁶. Aunque estos estudios son prometedores, es necesaria más investigación centrada en evaluar la eficacia de la EMTr en el TOC así como una clarificación de los parámetros de estimulación óptima.

Trastornos del espectro de la esquizofrenia

Los trastornos del espectro de la esquizofrenia se encuentran entre las enfermedades más invalidantes y costosas en todo el mundo. En esta clasificación, el DSM-V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) engloba 13 tipos de trastornos psicóticos. Uno de los principales problemas de intervención en esta patología es la resistencia al tratamiento, ocurriendo en un 20-30% de los pacientes que presentan un trastorno psicótico⁵⁷. Aunque se ha propuesto la EMTr como un nuevo tratamiento para las personas con esquizofrenia, la excesiva complejidad de dicho desorden nos lleva a no poder concluir sus efectos en la enfermedad en su conjunto, sino a referirnos a algunos de sus síntomas⁵⁸.

De este modo, las dianas terapéuticas en esquizofrenia pueden dirigirse tanto a sus síntomas positivos, negativos o al daño cognitivo^{7,59} que puede estar presente en esta patología. En referencia a los síntomas positivos, uno de los más estudiados son las alucinaciones auditivas verbales. Una baja frecuencia de EMTr en la corteza temporoparietal izquierda (1 Hz; 4-10 sesiones) podría inhibir la activación aberrante causante de ciertos tipos de alucinaciones⁶⁰⁻⁶³, si bien es cierto, otros estudios sugieren que no existe diferencia entre una estimulación en la corteza temporoparietal derecha frente a la izquierda⁶⁴. Podemos pensar que la EMTr podría revertir la hiperfuncionalidad de las regiones del lenguaje involucradas en la aparición de las alucinaciones, ya que el flujo sanguíneo cerebral en la corteza auditiva primaria, área de Broca y circunvolución cingulada, disminuye, correlacionando con la reducción de alucinaciones auditivas verba-

les⁶⁵. En cuanto a los estudios que han investigado la eficacia del tratamiento de EMTr en los síntomas negativos de la esquizofrenia hay indicios prometedores²⁸. La EMTr aplicada en la CPFDL izquierda (10 Hz; 15-20 sesiones), reduce la gravedad de los síntomas negativos evaluados mediante la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS)^{66,67} y en la puntuación de síntomas negativos en PANSS (Escala del Síndrome Positivo y Negativo)⁶⁷, además de poder mostrar beneficios en el caso del reconocimiento de afecto facial⁶⁸. Por último, y en referencia a la cognición alterada, ciertas investigaciones detallan mejoras en memoria de trabajo tras una aplicación bilateral en la CPFDL (20 Hz; 20 sesiones)⁶⁹, si bien es cierto, que otros estudios no encuentran dicho beneficio cognitivo⁷⁰.

Por todo ello, la EMTr aplicada en trastornos del espectro de la esquizofrenia resulta una técnica prometedora que podría llegar a evidenciar mejoras tanto en los síntomas positivos, negativos o cognitivos de dicho trastorno, existiendo cierta consistencia en el protocolo de actuación cuando nos referimos a los síntomas negativos de la misma²⁸.

Trastornos del neurodesarrollo

Los trastornos del neurodesarrollo se caracterizan por la presencia de una serie de déficits en diferentes habilidades, apareciendo los primeros síntomas durante la infancia¹⁸. La EMTr presenta una utilidad en el síndrome de Tourette y en trastorno del espectro autista (TEA)³ encuadrados dentro de los trastornos del neurodesarrollo.

En el síndrome de Tourette, la aplicación de la EMTr (1 Hz; 20 sesiones) en el área motora suplementaria provoca reducciones en la gravedad de los tics durante al menos 6 meses⁷¹ observándose resultados similares con menos sesiones (1 Hz; 10 sesiones)⁷².

En cuanto al TEA, este afecta aproximadamente a un 1% de la población⁷³. Sin embargo, existe cierto debate en la literatura sobre su etiología, aunque generalmente se acepta que los síntomas surgen como resultado de un desarrollo neuronal anormal⁷⁴. La EMTr podría inducir una modulación de la excitabilidad cortical en circuitos neuronales específicos⁷⁵. Además, la aplicación en la CPFDL bilateral puede mejorar el rendimiento en tareas dependientes de funciones ejecutivas (alteradas en TEA) como la memoria de trabajo o la flexibilidad cognitiva⁷⁶.

Actualmente, los trabajos que han estudiado la aplicación de la EMTr como herramienta terapéutica en TEA se han centrado en muestras de individuos sin discapacidad intelectual⁷⁷, encontrado beneficios en el deterioro de las relaciones sociales y en la ansiedad tras una aplicación bilateral en la CPF dorsomedial (CPFDM) (5 Hz; 10 sesiones)⁷⁸. Respecto a la población con discapacidad intelectual, la EMTr se ha

aplicado en la corteza premotora izquierda, y se ha encontrado una mejora en la coordinación ojo-mano (previamente alterada) tras una aplicación de entre 3-10 sesiones con 8 Hz de frecuencia⁷⁹.

Finalmente, se ha hallado que una estimulación de baja frecuencia (0,5 Hz; 6 sesiones) en la CPFDL muestra una normalización en potenciales evocados y actividad electroencefalográfica de frecuencia gamma inducida en regiones frontales y parietales, así como una reducción en el comportamiento repetitivo^{80,81}. El uso de la EMTr bilateralmente en la CPFDL con otros parámetros diferentes (1 Hz; 12 sesiones) mostraba resultados similares⁸².

Estos estudios permiten vislumbrar un uso prometedor de la EMTr como posible intervención en algunos de los síntomas subyacentes a trastornos del neurodesarrollo, teniendo en cuenta la neuroplasticidad que caracteriza a las poblaciones pediátricas, y en consecuencia, la oportunidad única que proporciona esta población en la modulación de la neuropatología^{3,5}. Los usos de la EMTr en TEA no solo se limitarían a perspectivas terapéuticas, sino también podría ayudar en su diagnóstico y profundizar en mecanismos fisiológicos, basándose en la evaluación de la excitabilidad e inhibición cortical⁷⁵. Sin embargo, y puesto que la mayoría de los estudios de EMTr han sido realizados en población adulta, es importante tener en cuenta las diferencias derivadas de la intervención en niños y adolescentes. Por lo tanto, es esencial evaluar el estado madurativo del sistema nervioso en términos de sinapsis intracorticales y mielinización.

Trastornos adictivos

Los trastornos por abuso de sustancias se caracterizan por presentar una hipoactivación de la CPF⁸³. Actualmente, las terapias farmacológicas y cognitivo-conductuales presentan una eficacia limitada en la recaída de trastornos por abuso de consumo de sustancias⁵⁹. Sabemos que la CPFDL juega un papel importante en la inhibición de circuitos de recompensa, por lo que la EMTr aplicada de manera focal, podría aportar resultados prometedores en el campo. En este sentido, existen estudios en la literatura que prueban la eficacia de la EMTr en la reducción del consumo y *craving* de nicotina tras una aplicación en la CPF e ínsula bilateralmente (10 Hz; 13 sesiones)⁸⁴, de cocaína tras una aplicación en la CPFDL izquierda (10 Hz; 8 sesiones)⁸⁵ o de alcohol, en este caso en la CPFDL derecha (10 Hz; 10 sesiones)⁸⁶. Sin embargo, no existen muchos estudios en el campo, motivo por el que se sugiere una mayor investigación para poder verificar correctamente la EMTr como posible tratamiento en trastornos por consumo de sustancias. Una buena comprensión de los efectos de la EMTr en trastornos adictivos podría extrapolarse, no sólo a trastornos adictivos de sustancias, sino

también a otros trastornos adictivos no dependientes de las mimas.

Daño cerebral

Las habilidades cognitivas como la percepción, la memoria o la atención pueden ser moduladas por la EMTr, de modo que podría resultar una alternativa prometedora tanto en investigación neurofisiológica como terapia de intervención tras daño cerebral. La EMTr tiene el potencial de inducir corrientes magnéticas que despolarizan neuronas en regiones cerebrales concretas, pudiendo resultar entonces útil en la manipulación de redes corticales que alteren el rendimiento cognitivo⁸⁷. Ya en la década de los 90, comenzaron los primeros trabajos en este campo, apuntando a mejoras en memoria y velocidad de reacción⁸⁸ así como en procesamientos atencionales⁸⁹. Asimismo, se ha observado el beneficio de la EMTr en la memoria de trabajo, ayudando en tareas de codificación de ítems^{20,90}.

El daño cerebral derivado de accidentes cerebrovasculares o traumatismos craneoencefálicos causa multitud de consecuencias entre las que se incluyen déficits en las funciones cognitivas. Estudios con modelos animales muestran que la EMTr es capaz de aumentar la neurogénesis en el hipocampo⁹¹ planteando la posibilidad de que dicho aumento afecte la señalización de FNDC (factor neurotrófico derivado del cerebro)^{92,93} y esto ejerza un efecto neurorehabilitador tras un accidente cerebrovascular (ACV)⁹³. Los primeros estudios que empezaron a aplicar la EMTr en ACV comenzaron en 2005 con la aplicación de la EMTr en el área motora (M1) del hemisferio sano (1 Hz; 1 sesión). Se observó una mejoría en la velocidad de reacción de la mano con parálisis⁹⁴, también cuando el protocolo de estimulación se prolongaba hasta 5 sesiones⁹⁵. En cuanto a las funciones cognitivas, aunque en 2005 un estudio piloto informó de los efectos positivos en el funcionamiento ejecutivo después de una sesión de EMTr de 10 Hz en la CPFDL izquierda en pacientes con enfermedad cerebrovascular, tan solo se observaron beneficios en funciones ejecutivas evaluado mediante el test de Stoop⁹⁶. De este modo, salvo la investigación en modelos animales, desde nuestro conocimiento, no existen muchos estudios acerca de los efectos de la EMTr en la cognición en pacientes con daño cerebral.

Enfermedades neurodegenerativas

En esta última sección se proporcionará una visión general de la importancia de la aplicación de la EMT en diversas enfermedades neurodegenerativas, entre las que se destacará la enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Parkinson (EP).

La EA se caracteriza por presentar pérdida de memoria, problemas de lenguaje, dificultad para realizar tareas simples y desorientación, por lo que es una enfermedad que afecta gravemente la calidad de vida de las personas aquejadas. La EMTr de alta frecuencia (20 Hz) aplicada en la CPFDL en ambos hemisferios mejora habilidades en el lenguaje, evaluado en tareas de denominación y comprensión de oraciones⁹⁷⁻⁹⁹. Además, en combinación con un entrenamiento cognitivo, la EMTr (10Hz; 54 sesiones) aplicada bilateralmente en la CPFDL y en la corteza de asociación somatosensorial parietal es capaz de mejorar la puntuación en la escala de evaluación cognitiva de la EA (ADAS-Cog)¹⁰⁰. Estos hallazgos sugieren que la EMTr puede afectar la capacidad intrínseca del cerebro para restaurar o compensar la función dañada y puede representar una nueva herramienta útil para la rehabilitación cognitiva^{97,101}.

Aunque se tiene cierto conocimiento del mecanismo de acción de la EMTr en modelos animales de EA, ya que se ha encontrado una mayor expresión de proteínas sinápticas en el hipocampo asociadas a una mejora en las funciones de aprendizaje y memoria¹⁰², existen aún varias cuestiones sin resolver. Por ello, algunos autores proponen la posibilidad de que la terapia mencionada mejore funciones cognitivas propias de la demencia actuando de manera directa sobre la región cerebral diana y sus circuitos¹⁰³. Con todo ello, parece que la EMT podría tener un papel en el aumento de la excitabilidad cortical en la EA¹³.

La EP cursa con una alteración en la inhibición cortical¹³, consecuencia de la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Aunque la terapia farmacológica tiene un buen pronóstico, la eficacia a largo plazo suele estar menos cabada. La EMTr en combinación con entrenamiento mejora las funciones motoras en pacientes con Parkinson¹⁰⁴. Asimismo, se ha observado un incremento de los niveles dopaminérgicos tras el tratamiento de estimulación magnética^{105,106}, sugiriendo un efecto neuroprotector de la intervención¹⁰⁶. Aunque el efecto de la EMTr en funciones motoras en pacientes EP es abundante en la bibliografía¹⁰⁴, esto no ocurre igualmente en relación a las funciones cognitivas. Tan sólo un estudio en humanos indica que la EMTr en la CPFDL izquierda (10 Hz; 10 sesiones) puede llegar a mostrar mejoras en cognición¹⁰⁷ lo que nos lleva a solicitar, una vez más, una imperiosa necesidad de investigación en el campo.

CONTROVERSIA EN LA UTILIZACIÓN DE LA EMT

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la EMT es un tratamiento prometedor en diversas enfermedades psiquiátricas. La dificultad principal reside en definir tratamientos óptimos (identificando los parámetros, el lugar de actuación y las dosis necesarias⁵⁶), no siendo igual la problemática en todas las patologías. Aunque la EMT se ha probado

en los últimos años en una gran cantidad de trastornos mentales, algunos cuentan con una gran cantidad de trabajos publicados, mientras que otros aún se encuentran en fases preliminares y muestran una gran heterogeneidad. Además, sólo en algunos de ellos existe un consenso de aplicación. Por ejemplo, en el tratamiento de la depresión mayor o en los síntomas negativos de la esquizofrenia³⁴, se considera óptima la administración de altas frecuencias en la CPFDL izquierda. Sin embargo, otros trastornos psiquiátricos no cuentan con protocolos de actuación establecidos.

La modificación de los parámetros de la EMT puede dar lugar a una gran variabilidad de respuestas. La utilización de frecuencias bajas (≤ 1 Hz) y las tasas continuas (al menos 300-900 pulsos) se asocian con una inhibición sostenida y una supresión de la excitabilidad, mientras que las frecuencias altas (> 1 Hz) y los ritmos discontinuos provocan el efecto contrario, es decir, un aumento de la excitabilidad³⁷. Por lo tanto, la elección de los parámetros de estimulación define una respuesta activadora o inhibitoria. Además, la EMT tiene un efecto acumulativo¹⁰⁸, por lo que el número de dosis utilizadas y el tiempo de aplicación tendrán un efecto decisivo sobre la estimulación. A pesar de que no se conoce con certeza el efecto de la EMT a largo plazo⁵⁸, se ha demostrado que su efecto decae a lo largo del tiempo y que la repetición de las sesiones de estimulación en tiempos inferiores a 24 horas puede inducir cambios en la actividad cortical a largo plazo¹⁰⁹.

El mantenimiento constante de las características de aplicación de la EMT, aun habiendo sido exitosas para el tratamiento de una determinada patología, no son garantía de éxito. La falta de replicabilidad existente en las investigaciones habituales se atribuye a las diferencias inter-individuales, siendo las más significativas la edad, el género, la genética, la distancia entre el cráneo y la corteza, la conectividad de la sustancia blanca y también los niveles individuales de excitabilidad y las características neurofisiológicas^{7,93}. También debe ser tenido en cuenta el efecto, ya demostrado, de los medicamentos habituales propios de cada patología en el tratamiento con EMT¹⁰².

Las respuestas también se ven determinadas por los niveles de excitación previos a la estimulación⁹³. Ha sido descrito que la aplicación de frecuencias excitatorias afecta en primer lugar a los sistemas que se encuentren en un menor estado de excitación, mientras que las inhibitorias ejercen sus efectos primeramente sobre aquellos que presenten un mayor nivel de excitación¹⁰³. Por tanto, los estados de excitabilidad dados por la ejecución de tareas antes o durante la estimulación, regularán la magnitud y dirección de los efectos moduladores⁹³.

A pesar de ser una técnica muy utilizada en la actualidad, la EMT plantea algunas incógnitas en cuanto a su me-

canismo de acción. No se conoce a ciencia cierta el efecto a nivel celular en el sistema nervioso. Las neuronas utilizan señales eléctricas para comunicarse, por lo que la interferencia de la estimulación sobre estas señales en el área diana provoca consecuencias no siempre controlables¹⁰. Ha sido demostrado que la EMT puede producir proliferación de células nerviosas madre y progenitoras, estimulando positivamente la neurogénesis¹¹. Este tipo de estimulación puede afectar a las neuronas mediante la activación de las dendritas, sin embargo, muchos factores fisiológicos, tales como la distribución de las células en la corteza cerebral, su comunicación y excitabilidad, influyen sobre el proceso de estimulación¹⁰. De igual manera, aunque existen algunos estudios centrándose en el efecto de la EMT sobre las células gliales, los mecanismos de acción no han sido dilucidados¹⁴.

Sin duda, esta técnica precisa de investigación encaminada a conocer el mecanismo de acción de la EMT, desde el nivel molecular hasta las redes neurales y, de esta manera, poder diseñar protocolos de actuación específicos para cada trastorno, maximizando el potencial terapéutico y minimizando los posibles efectos secundarios, si los hubiera.

FINANCIACIÓN

MINECO PSI2017-83893-R.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Barker A, Jalinous R, Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1106-7.
- Fatemi-Ardekani A. Transcranial magnetic stimulation: physics, electrophysiology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng*. 2008;36:375-412.
- Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, Kaye HL, Oberman LM, Pascual-Leone A, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Feb;17(2):11.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-39.
- Rubio-Morell B, Rotenberg A, Hernández-Expósito S, Pascual-Leone A. Uso de la estimulación cerebral no invasiva en los trastornos psiquiátricos de la infancia: Nuevas oportunidades y retos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Neurol*. 2011;53:209-25.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Clinical neurophysiology non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(6):1071-107.
- Tuñez Fiñana I, Pascual-Leone A. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación: Presente y futuro en neurociencias. 2014.
- Karabanov A, Thielscher A, Siebner HR. Transcranial brain stimulation: closing the loop between brain and stimulation. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(4):397-404.
- Ma J, Zhang Z, Kang L, Geng D, Wang Y, Wang M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in fluences spatial cognition and modulates hippocampal structural synaptic plasticity in aging mice. *Exp Gerontol*. 2014;58:256-68.
- Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: Fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol*. 2008;46(Supl 1):S3-S10.
- Grehl S, Viola HM, Fuller-Carter PI, Carter KW, Dunlop SA, Hool LC, et al. Cellular and molecular changes to cortical neurons following low intensity repetitive magnetic stimulation at different frequencies. *Brain Stimul*. 2015;8(1):114-23.
- Valero-Cabré A, Amengual J, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubaro OA. Transcranial Magnetic Stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 83:341-404.
- Vucic S, Kiernan MC. Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*. 2016;14:91-106.
- Cullen CL, Young KM. How does transcranial magnetic stimulation influence glial cells in the central nervous system? *Front Neural Circuits*. 2016;10:26.
- Lenz M, Galanis C, Mu F, Opitz A, Wierenga CJ. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nat Commun*. 2016;7.
- Bartrés-Faz D, Tormos JM, Junqué C, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Contributions to Psychiatry and to the study of brain-behavior relationship. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000;28(2):130-6.
- Arias N, Méndez M, Arias JL. Low-light-level therapy as a treatment for minimal hepatic encephalopathy: behavioural and brain assessment. *Lasers Med Sci*. 2016;31(8):1717-26.
- American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 186-7.
- George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*. 2000;48(10):962-70.
- Bagherzadeh Y, Khorrami A, Zarrindast MR, Shariat SV, Pantazis D. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2016;234(7):1807-18.
- Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol*. 2014; 27(2):77-87.
- Spampinato C, Aguglia E, Concerto C, Pennisi M, Lanza G, Bella R, et al. Transcranial magnetic stimulation in the assessment of motor cortex excitability and treatment of drug-resistant major depression. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2013; 21(3):391-403.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;348:233-7.
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov a, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a

- double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(4):315–20.
25. Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel A, Müller H-J, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: A pilot study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1995;10(4):305–10.
 26. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995;6(14):1853–6.
 27. Berlim MT, Van Den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44(2):225–39.
 28. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150–206.
 29. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008; 53(9):621–31.
 30. Health Quality Ontario HQ. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(5):1–66.
 31. Kim EJ, Kim WR, Chi SE, Lee KH, Park EH, Chae JH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in an animal model of depression. *Neurosci Lett*. 2006;405(1–2):79–83.
 32. Feng SF, Shi TY, Fan-Yang, Wang WN, Chen YC, Tan QR. Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression. *Behav Brain Res*. 2012;232(1):245–51.
 33. Hesselberg ML, Wegener G, Buchholtz PE. Antidepressant efficacy of high and low frequency transcranial magnetic stimulation in the FSL/FRL genetic rat model of depression. *Behav Brain Res*. 2016;314:45–51.
 34. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*. 2016;9(3):336–46.
 35. Aliño JJ, Jiménez JL, Flores SC, Alcocer MI. Efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) in depression: naturalistic study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(2):87–93.
 36. Machado S, Paes F, Velasques B, Teixeira S, Piedade R, Ribeiro P, et al. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? *Neuropharmacology*. 2012; 62(1):125–34.
 37. Yan T, Xie Q, Zheng Z, Zou K, Wang L. Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2017;89:125–35.
 38. Shin L, Handwerker K. Is posttraumatic stress disorder a stress induced fear circuitry disorder? *J Trauma Stress*. 2009; 22(5):409–15.
 39. Grisar N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 1998;44(1):52–5.
 40. Oznur T, Akarsu S, Celik C, Bolu A, Ozdemir B, Akcay BD, et al. Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder? *Neurosciences (Riyadh)*. 2014;19(1):29–32.
 41. Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, Hyatt CJ, Hallion LS, Tolin DF, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2016;209(3):222–8.
 42. Shang Y, Wang X, Shang X, Zhang H, Liu Z, Yin T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;134:369–78.
 43. Diefenbach GJ, Assaf M, Goethe JW, Gueorguieva R, Tolin DF. Improvements in emotion regulation following repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 2016;43:1–7.
 44. Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, Milev R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;78:61–5.
 45. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of Panic Disorder (PD) with comorbid major depression. *J Affect Disord*. 2007;102(1–3):277–80.
 46. Machado S, Santos V, Paes F, Arias-Carrion O, Carta MG, Silva AC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat refractory panic disorder patient: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(6):1075–8.
 47. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(1):95–100.
 48. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(10):1558–67.
 49. Paes F, Machado S, Arias-Carrion O, Silva AC, Nardi AE. rTMS to treat social anxiety disorder: A case report. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(1):99–100.
 50. Paes F, Baczynski T, Novaes F, Marinho T, Arias-Carrion O, Budde H, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to Treat Social Anxiety Disorder: Case Reports and a Review of the Literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013;9:180–8.
 51. Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, et al. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J psychiatry Neurosci*. 2008;33(5):405–12.
 52. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6):867–9.
 53. Hawken ER, Dilkov D, Kaludiev E, Simek S, Zhang F, Milev R. Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A multi-site study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):420.
 54. Elbeh KAM, Elserogy YMB, Khalifa HE, Ahmed MA, Hafez MH, Khedr EM. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: Double blind randomized clinical trial. *Psychiatry Res*. 2016;238:264–9.
 55. Ma XY, Huang YQ, Liao LW, Jin Y. A randomized double-blinded sham-controlled trial of α electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):601–6.
 56. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón

- JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1143-5.
57. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health*. 2014;17(2):33-7.
 58. George MS, Padberg F, Schlaepfer TE, O'Reardon JP, Fitzgerald PB, Nahas ZH, et al. Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder). *Brain Stimul*. 2009;2(1):14-21.
 59. Guo Q, Li C, Wang J. Updated review on the clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Neurosci Bull*. 2017;33(6):747-56.
 60. Aleman A, Sommer IEC, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(3):416-21.
 61. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, All E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008;53(9):577-86.
 62. Bagati D, Nizamie SH, Prakash R. Effect of augmentatory repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: Randomized controlled study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(4):386-92.
 63. Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, Westenbroek H, Jenner J, Slooff C, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizofr Res*. 2009;114(1-3):172-9.
 64. Loo CK, Sainsbury K, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Sachdev PS. A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations. *Psychol Med*. 2010;40(4):541-6.
 65. Kindler J, Homan P, Jann K, Federspiel A, Flury R, Hauf M, et al. Reduced neuronal activity in language-related regions after transcranial magnetic stimulation therapy for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry*. 2013;73(6):518-24.
 66. Dlabac-de Lange JJ, Bais L, van Es FD, Visser BGJ, Reinink E, Bakker B, et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2015;45(6):1263-75.
 67. Quan WX, Zhu XL, Qiao H, Zhang WF, Tan SP, Zhou DF, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci Lett*. 2015;584:197-201.
 68. Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul*. 2014;7(4):559-63.
 69. Barr MS, Farzan F, Rajji TK, Voineskos AN, Blumberger DM, Arenovich T, et al. Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2013;73(6):510-7.
 70. 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.
 71. Le K, Liu L, Sun M, Hu L, Xiao N. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci*. 2013;20(2):257-62.
 72. Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, Lee SJ, Hyun JK, Chae JH, et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett*. 2011;492(1):1-4.
 73. Lazoff T, Zhong L, Piperni T, Fombonne E. Prevalence of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal school board. *Can J Psychiatry*. 2010;55(11):715-20.
 74. Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013;45(2):524-36.
 75. Oberman LM, Enticott PG, Casanova MF, Rotenberg A, Pascual-Leone A, McCracken JT. Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research. *Autism Res*. 2015;1-20.
 76. Ameis SH, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Desarkar P, Drmic I, Mabbott DJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of executive function deficits in autism spectrum disorder: clinical trial approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(5):413-21.
 77. Sokhadze EM, El-Baz AS, Tasman A, Sears LL, Wang Y, Lamina E V, et al. Neuromodulation Integrating rTMS and Neurofeedback for the Treatment of Autism Spectrum Disorder: An Exploratory Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2014;39(3-4):237-57.
 78. Enticott PG, Fitzgibbon BM, Kennedy HA, Arnold SL, Elliot D, Peachey A, et al. A double-blind, randomized trial of deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimul*. 2014;7(2):206-11.
 79. Panerai S, Tasca D, Lanuzza B, Trubia G, Ferri R, Musso S, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in performing eye-hand integration tasks: Four preliminary studies with children showing low-functioning autism. *Autism*. 2014;18(6):638-50.
 80. Sokhadze E, Baruth J, Tasman A, Mansoor M, Ramaswamy R, Sears L, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35(2):147-61.
 81. Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, Mathai G, Sears L, Casanova MF. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in Autism. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(4):619-34.
 82. Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, GE, El-Baz AS, Casanova MF. Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012;37(2):91-102.
 83. Fecteau S, Fregni F, Boggio PS, Camprodon JA, Pascual-Leone A. Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. *Subst Use Misuse*. 2010;45(11):1766-86.
 84. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2014;76(9):742-9.
 85. Terraneo A, Leggio L, Saladini M, Ermani M, Bonci A, Gallimberti L. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(1):37-44.
 86. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: A sham-controlled study. *Addiction*. 2010;105(1):49-55.
 87. Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive

- performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage*. 2013;85:961–70.
88. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*. 1993;89(2):120–30.
 89. Walsh V, Ellison A, Battelli L, Cowey A. Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proc Biol Sci*. 1998;265(1395):537–43.
 90. Hamidi M, Tononi G, Postle BR. Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*. 2009;47(2):295–302.
 91. Guo F, Han X, Zhang J, Zhao X, Lou J, Chen H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation via the regulation of mir-25 in a rat model of focal cerebral ischemia. *PLoS One*. 2014;9(10).
 92. Ma J, Zhang Z, Su Y, Kang L, Geng D, Wang Y, et al. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons. *Neurochem Int*. 2013;62(1):84–91.
 93. Guo F, Lou J, Han X, Deng Y, Huang X. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke. *Front Physiol*. 2017;8.
 94. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation- controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*. 2005;64:1802–4.
 95. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*. 2006;37(8):2115–22.
 96. Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci*. 2005;229–230:157–61.
 97. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):794–7.
 98. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1286–92.
 99. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1602–4.
 100. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigreht M, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm*. 2011;118(3):463–71.
 101. Hodges JR. Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: Contributions to clinico-pathological studies, diagnosis, and cognitive neuroscience. *Adv Alzheimer's Dis*. 2012;3:211–7.
 102. Ma J, Wang J, Lv C, Pang J, Han B, Wang M, et al. The Role of Hippocampal Structural Synaptic Plasticity in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Improve Cognitive Function in Male SAMP8 Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(1):137–44.
 103. Liao X, Li G, Wang A, Liu T, Feng S, Guo Z, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Alternative Therapy for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2015;48(2):463–72.
 104. Wagle Shukla A, Shuster JJ, Chung JW, Vaillancourt DE, Patten C, Ostrem J, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PM R*. 2016;8(4):356–66.
 105. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*. 2009;4(8).
 106. Lee JY, Kim SH, Ko A-R, Lee JS, Yu JH, Seo JH, et al. Therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in an animal model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2013;1537:290–302.
 107. Boggio PS, Fregni F, Bermanpohl F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord*. 2005;20(9):1178–84.
 108. May A, Hajak G, Gänßbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: Dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex*. 2007;17(1):205–10.
 109. Bäumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, et al. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage*. 2003;20(1):550–60.
 110. Murphy SC, Palmer LM, Nyffeler T, Müri RM, Larkum ME. Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. *Elife*. 2016;5.
 111. Abbasnia K, Ghanbari A, Abedian M, Ghanbari A, Sharififar S, Azari H. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on proliferation and differentiation of neural stem cells. *Anat Cell Biol*. 2015;48(2):104–13.