

## **Estimulación cerebral no invasiva en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas**

### **Non-invasive brain stimulation in neurological and psychiatric diseases**

Lázaro Gómez Fernández<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8080-150X>

<sup>1</sup>Departamento de Neurofisiología Clínica y Unidad de Estimulación Cerebral No Invasiva. Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [lazarog@neuro.ciren.cu](mailto:lazarog@neuro.ciren.cu); [azzaro150@gmail.com](mailto:azzaro150@gmail.com)

---

#### **RESUMEN**

**Objetivo:** Describir aspectos generales, mecanismos de acción y usos más frecuentes de la estimulación cerebral no invasiva.

**Adquisición de la evidencia:** Se realizó una extensa revisión bibliográfica en la base de datos PubMed. Se incluyeron artículos escritos en idioma inglés, español y francés, que reflejaron consensos, lineamientos o guías sobre las principales sociedades y comités de expertos involucrados con el uso de la estimulación cerebral no invasiva. También se incluyeron ensayos clínicos con evidencias científicas sobre el uso de la estimulación transcraneal con corriente directa y la estimulación magnética transcraneal repetitiva en enfermedades neurológicas y psiquiátricas hasta diciembre de 2018. Se identificaron 102 artículos que se consideraron relevantes bajo los criterios anteriores, de los cuales se descartaron 22 por considerarlos de poca calidad. La muestra final estuvo constituida por 43 ensayos clínicos aleatorizados y a ciegas; 15 lineamientos, recomendaciones o criterios de comités de expertos; 13 revisiones, y 9 meta-análisis y revisiones sistemáticas.

**Resultados:** Las fuentes revisadas concuerdan en que la estimulación magnética transcraneal repetitiva y la estimulación transcraneal con corriente directa son seguras y efectivas como tratamiento adyuvante

en una serie de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En ambos casos se inducen pequeñas cantidades de corrientes en la corteza cerebral con efecto neuromodulatorio. Se destacan los resultados alcanzados en el tratamiento de la depresión resistente a fármacos, el dolor crónico, las adicciones, trastornos del neurodesarrollo y el uso en tratamientos combinados con diferentes métodos de terapia física, defectología y del lenguaje.

**Conclusiones:** La estimulación cerebral no invasiva es una opción terapéutica segura y efectiva para el tratamiento de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas, que permite modular funcionalmente circuitos neuronales relacionados con los síntomas de la enfermedad. Puede contribuir al logro de una mejor respuesta clínica en muchos pacientes.

**Palabras clave:** estimulación cerebral no invasiva; neurología; psiquiatría; terapéutica.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe general characteristics, mechanism of action and common uses of non-invasive brain stimulation as a therapeutic alternative for the treatment of neurological and psychiatric diseases.

**Acquisition of evidence:** An extensive literature review was completed in PubMed database. Articles reflecting consensus, guidelines or guidelines on the main societies and committees of experts involved in the use of non-invasive brain stimulation in English, Spanish and French were included. We also included clinical trials with scientific evidence on the use of transcranial stimulation with direct current and repetitive transcranial magnetic stimulation in neurological and psychiatric diseases, until December 2018. We identified 102 articles that were considered relevant under the previous criteria, of which 22 were ruled out as being of low quality. The final sample consisted of 43 randomized and blind clinical trials; 15 guidelines, recommendations or criteria of expert committees; 13 reviews, and nine meta-analysis and systematic reviews.

**Results:** Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation are considered safe and effective methods as adjuvant therapy in neurologic and psychiatric diseases. Both methods are based on the induction of small amount of stimulating current in the cortex to get neuromodulatory effect. There are relevant results in the treatment of depression, chronic pain,

addictions, neurodevelopmental disorders, and as combined therapy with physical and occupational, and language therapy.

**Conclusions:** Non-invasive brain stimulation is a safe and effective therapy option for the treatment of several neurologic and psychiatric diseases, which functionally modulate neural circuits related to the symptoms of the disease. It can contribute to the achievement of a better clinical response in many patients.

**Keywords:** non-invasive brain stimulation; neurology; psychiatry; therapy.

**Recibido:** 18/07/2018

**Aprobado:** 03/09/2018

---

## INTRODUCCIÓN

La estimulación cerebral no invasiva (ECNI o NIBS, por sus siglas en inglés) incluye básicamente dos métodos: la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS). Ambos métodos permiten inducir pequeñas cantidades de corriente en la corteza cerebral y modular su funcionamiento.<sup>(1-3)</sup> El carácter no invasivo de estos procedimientos se debe a que no es necesario romper la piel, ni penetrar cavidades del cuerpo, ni sedar al paciente; además, no provocan dolor.

La estimulación cerebral no invasiva se diferencia de la terapia electroconvulsiva (TEC) en que no requiere de sedación, no provoca convulsiones y tampoco se asocia con trastorno de memoria. Por la importancia del tema, como nueva tendencia terapéutica en las neurociencias, se pretende con la investigación describir una serie de aspectos generales relacionados con el uso de la ECNI, su mecanismo de acción y utilidad en la práctica clínica.

## **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed. Se seleccionaron los artículos en idioma inglés, español y francés, que reflejaron consensos, lineamientos o guías de las principales sociedades o comités de expertos involucrados con el uso de estos métodos. Se incluyeron también estudios de meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y a ciegas con el uso de placebos, así como revisiones con evidencias sobre su utilidad en enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Se tuvieron en cuenta todos los artículos publicados en PubMed hasta diciembre de 2018.

Se identificaron un total de 102 artículos de interés, de acuerdo con los criterios planteados anteriormente. De ellos, 22 fueron excluidos por poca calidad científica. La muestra final estuvo constituida por 80 artículos: 43 ensayos clínicos aleatorizados y a ciegas con el uso de placebos; 15 lineamientos, guías y recomendaciones de las federaciones de neurofisiología clínica y otros comités de expertos; 13 revisiones y 9 artículos de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

## **DESARROLLO**

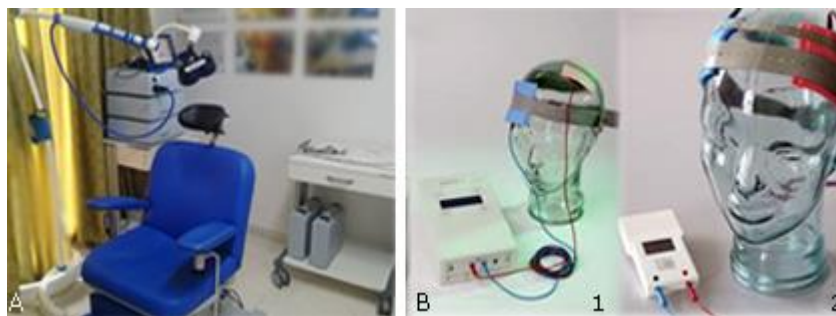
El uso de corrientes en medicina data de su inicio mismo, con el uso de la energía generada por órganos eléctricos de origen animal como el pez torpedo y la anguila. Su predecesor, la TEC, constituyó un gran avance en el control sintomático de pacientes psicóticos que no respondían a la farmacoterapia, y continúa siendo un método muy eficaz. En 1985 se presentó el primer estimulador magnético transcraneal (TMS) apropiado para uso clínico, con una demostración pública realizada por el profesor Anthony Barker.<sup>(4)</sup> Esta tecnología comenzó a utilizarse con fines diagnósticos en la realización de potenciales evocados motores. A principios de los noventa se publicaron las primeras evidencias sobre su potencialidad terapéutica, y diez años después la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) de EE. UU. aprobó el uso de la rTMS para el tratamiento de la depresión mayor resistente a fármacos.<sup>(5)</sup> La rTMS ganó adeptos rápidamente en todo el mundo, al ser un método inocuo. No obstante, no está exento de efectos adversos y tiene diferencias esenciales con respecto a la TEC (tabla).

**Tabla - Características generales de los métodos de estimulación cerebral no invasiva y de la terapia electroconvulsiva**

Aspectos	TEC	rTMS	tDCS
Corriente de salida	500 - 800 mA	5 - 7 KA	1 - 2 mA
Focalidad de la estimulación	Difusa	Focal ( $\approx 1 \text{ cm}^2$ ),	Focal ( $\approx 35 \text{ cm}^2$ )
Necesidad de sedación	Sí	No	No
Ocasiona convulsiones	Sí	No	No
Duración	8 - 15 sesiones (3 veces/semana)	20 - 30 sesiones. 1 - 5 diarias	20 - 30 sesiones. 1 - 5 diarias
Mecanismo de acción	Vinculado con el umbral convulsivo, cambios en varios sistemas de neurotransmisores: GABA, serotonina, dopamina, etc.	Modificación de la eficacia sináptica, la actividad dopaminérgica, glutamato y GABA	Modificación de la eficacia sináptica, la actividad dopaminérgica, glutamato y GABA
Efectos colaterales	Confusión, trastorno de memoria	Comúnmente, solo cefalea ligera. Efecto procognitivo	Comúnmente, solo cefalea ligera. Efecto procognitivo
Impacto social	Mayormente requiere hospitalización, algunas actividades limitadas	No afecta sus actividades diarias	No afecta sus actividades diarias

GABA: ácido gamma aminobutírico

En Cuba, el Servicio de Neurofisiología Clínica del Centro Internacional de Restauración Neurológica fue uno de los primeros de Latinoamérica en contar con estos métodos. Se introdujo la TMS en 1993, y se publicaron los primeros resultados en 1996. A principios de 2000 se iniciaron las aplicaciones terapéuticas con el uso de la rTMS. Posteriormente, se adquirió el equipamiento de tDCS (Fig. 1).



**Fig. 1 – Tecnología de uso general para la estimulación cerebral no invasiva. A) Sistema de estimulación magnética MagStim Super Rapid 2. B) Estimulador eléctrico NeuroConn (1. estándar; 2. móvil).**

## **Principios físicos y mecanismos de acción de la estimulación magnética transcraneal repetitiva y la estimulación eléctrica transcraneal con corriente directa**

La estimulación magnética transcraneal repetitiva se basa en el principio de inducción electromagnética, enunciado por Faraday en 1831. Se trata de una corriente variable en el tiempo que circula a través de un conductor. A su vez, genera un campo magnético que induce corriente si incide sobre una superficie conductora. En el tejido nervioso, es posible desencadenar potenciales de acción con la aplicación de campos magnéticos variables. La tDCS no provoca despolarizaciones en las células nerviosas, pero induce “polarización” de la membrana, acerca o aleja el potencial de la membrana del umbral de despolarización. La aplicación de sesiones repetidas de rTMS o tDCS modifica, de forma relativamente duradera, la eficacia de la transmisión sináptica. Sus efectos son equivalentes a los fenómenos de potenciación y la depresión sináptica a largo plazo.<sup>(6-12)</sup>

Los equipos de estimulación magnética generan corrientes de hasta 7 Ka. Tienen campos magnéticos entre 1 - 2,5 Tesla (10 000 - 25 000 Gauss). Los equipos de tDCS generan intensidades de corriente desde 0,3 hasta 4 mA. En la práctica se utiliza de 1 a 2 mA para niños o adultos, como valores seguros y efectivos.<sup>(13-18)</sup>

### **¿En qué se basa la selección de un método de tratamiento u otro?**

La selección del protocolo a utilizar depende de varios factores: la fisiopatología de la enfermedad, las características del paciente y el nivel de evidencias científicas disponibles de acuerdo con la enfermedad. Por ejemplo: Ante el diagnóstico clínico de una depresión mayor, se recomienda el uso de la estimulación a alta frecuencia (10 Hz) con la rTMS; pero existen otras alternativas, como opciones de segunda línea (la rTMS a baja frecuencia y la tDCS anódica).<sup>(19,20)</sup>

La rTMS a frecuencias bajas ( $\leq 1$  Hz) tiene un efecto potenciador de la inhibición intracortical, al igual que la estimulación catódica con tDCS; mientras que el uso de frecuencias altas de rTMS ( $\geq 5$  Hz) se asocia con un incremento en la excitabilidad cortical, de forma análoga a la tDCS anódica. Dichos efectos están directamente vinculados con modificaciones que tienen lugar en los sistemas gabaérgicos,

glutamatérgicos y dopaminérgicos. Ambos métodos modulan el fenómeno neuroplástico y la conectividad funcional.<sup>(21-25)</sup>

### Aplicaciones terapéuticas de la estimulación cerebral no invasiva

Las experiencias publicadas sobre el tratamiento de pacientes con depresión, resistentes a la farmacoterapia, han sido el principal motor impulsor del uso masivo de la ECNI, con una larga lista de indicaciones en la actualidad (cuadro). La rTMS convencional no supera en términos de eficacia a la TEC en la depresión, pero es indiscutible que se trata de un procedimiento más simple, menos riesgoso y con menos efectos adversos.<sup>(26)</sup>

**Cuadro - Principales indicaciones de la estimulación cerebral no invasiva en neurología y psiquiatría**

Neurología	Psiquiatría
Dolor crónico	Depresión
Migraña	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
Enfermedad de Parkinson	Estrés postraumático
Distonía	Trastorno del espectro del autismo
Secuelas infarto cerebral	Trastorno obsesivo compulsivo
Trastorno del lenguaje	Alucinaciones en la esquizofrenia
Parálisis cerebral	Adicciones
Tinnitus	Trastornos alimentarios
Epilepsia	Déficit del desarrollo intelectual
Degeneraciones espinocerebelosas	Trastorno de conducta
Demencias	Trastorno de personalidad limítrofe
Fibromialgia	Tics, Guilles de la Tourette

### Tratamiento adyuvante en las enfermedades psiquiátricas

#### *Depresión mayor*

A finales de 2008, la FDA autorizó el uso del sistema de rTMS Neurostar (Neuronetics, USA) para el tratamiento de la depresión, a partir de un estudio multicéntrico de *O'Reardon* y otros. Los pacientes que recibieron el tratamiento activo tuvieron una mejor evolución que el grupo placebo. Además, fue bien tolerada la intervención y hubo pocos efectos adversos.<sup>(26)</sup> En la actualidad, existen tendencias dirigidas

al abandono de los fármacos, y a su sustitución por el uso de la ECNI, con el valor agregado de su efecto procognitivo.<sup>(27)</sup>

En la depresión mayor, el uso de la rTMS a 10 Hz sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo se acepta como el protocolo de tratamiento estándar. No obstante, en los últimos años se han descrito otros enfoques con buenos resultados: el uso de la estimulación magnética en salvas *theta* (TBS), y la estimulación magnética profunda (Deep TMS). Existe también una modalidad conocida como “terapia de convulsiones inducidas por estimulación magnética” que podría tener una mayor eficacia.<sup>(28-32)</sup>

Hay menos experiencia acumulada con el uso de la tDCS en el tratamiento de la depresión, pero ya existen estudios de meta-análisis que indican que la estimulación anódica es efectiva también en el control de los síntomas depresivos, aunque con resultados más variables que la rTMS.<sup>(19,20,33-35)</sup> La TEC logra una reducción de 15,42 puntos en cuanto al tamaño del efecto; mientras que la rTMS convencional, solo 9,3 puntos. Existen otras propuestas no convencionales en investigación, como la rTMS acelerada, que pueden mejorar este resultado.<sup>(36-39)</sup>

### *Adicciones*

Se ha demostrado que la ECNI ha ayudado, como adyuvante, a la terapia convencional. Ha disminuido la ansiedad por el consumo (*craving*). Este resultado se basa en la capacidad de incrementar la liberación de dopamina endógena en estructuras relacionadas con los circuitos de recompensa. El efecto de la ECNI ha sido demostrado en ensayos aleatorizados y a doble ciego en adictos a la nicotina, marihuana y cocaína.<sup>(40)</sup>

### *Otros trastornos mentales*

Se han descrito resultados alentadores en relación con el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos alimentarios (bulimia - anorexia nerviosa), los tics, las alucinaciones en la esquizofrenia y las demencias.<sup>(41-45)</sup> También existen evidencias sobre su utilidad en el déficit de atención con/sin hiperactividad, trastorno del desarrollo intelectual, trastornos del aprendizaje y en el trastorno del espectro del autismo.<sup>(46-48)</sup>

Otro aspecto interesante es la posibilidad de utilizar la ECNI en el embarazo, pues no parece tener un efecto teratogénico, a diferencia de los fármacos.<sup>(49,50)</sup> Igualmente, existe una fuerte tendencia entre los enfermos a rechazar los psicofármacos por sus efectos adversos y hay miedo de desarrollar dependencias, por lo que se recurre, cada vez más, a la estimulación cerebral no invasiva.<sup>(27)</sup>

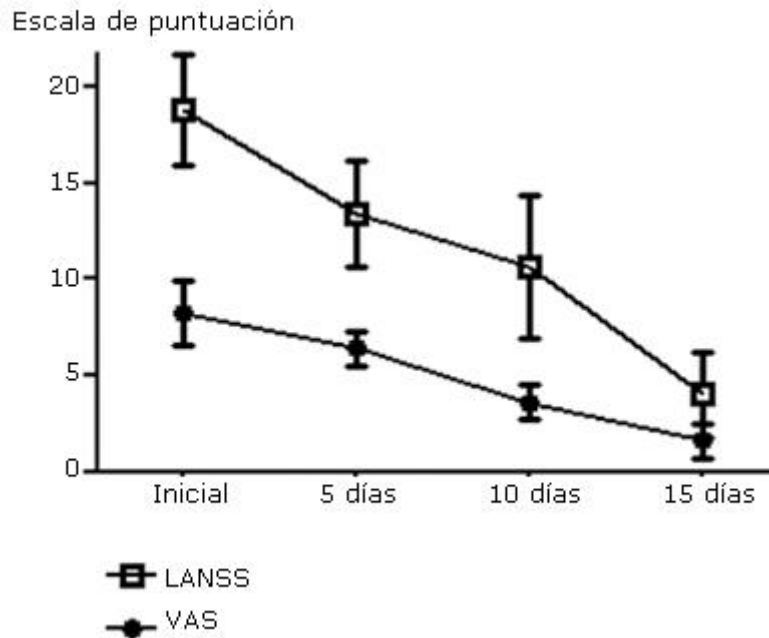


## **Tratamiento adyuvante en las enfermedades neurológicas y sus secuelas**

Las enfermedades neurológicas no son solo la expresión de una lesión del sistema nervioso, sino también reflejan las consecuencias de la dinámica de los cambios plásticos reorganizativos que pueden ocurrir. Estos cambios pueden tener valor adaptativo, pero, a veces, derivan en la expresión de una nueva sintomatología o cuadro clínico (plasticidad mal-adaptativa), como, por ejemplo, una distonía postraumática, el dolor crónico y la epilepsia postraumática.<sup>(51-54)</sup>

### *Dolor crónico*

El dolor crónico se asocia a cambios neuroplásticos en el cerebro y la médula. La estimulación del área motora primaria disminuye el dolor, debido al efecto que se logra a través de sus proyecciones en la corteza somestésica primaria, tálamo y sustancia gris periacueductal. Esto suele ser efectivo entre 46 % y 62 % de los pacientes con dolor farmacorresistente. Es válido para el dolor neuropático de origen central por infartos cerebrales, enfermedad de Parkinson, lesiones traumáticas raquimedulares, esclerosis múltiple, neuralgia del trigémino, y también en las neuropatías periféricas (Fig. 2). Ejemplos de dolor que no se consideran en la actualidad de carácter neuropático como la fibromialgia, el síndrome doloroso regional complejo tipo I, la artritis crónica y el dolor visceral post-operatorio, pueden también verse beneficiados con estos métodos.<sup>(55,56)</sup>



LANSS: Escala de Leeds para signos y síntomas neuropáticos; VAS: Escala de analogía visual

**Fig. 2** - Comportamiento de las escalas clínicas en trece pacientes con neuralgia del trigémino, tratados con rTMS. (Estudio inédito)

### *Enfermedades neurodegenerativas*

En la enfermedad de Parkinson, la ECNI tiene efectos beneficiosos, particularmente sobre la hipocinesia, la depresión, las disquinesias y el dolor. También se ha observado mejoría en los síntomas de ansiedad, calidad de sueño y cognición. Sus efectos se relacionan con el incremento en la liberación de la dopamina endógena en caudado y giro cingular anterior, como resultado de la estimulación de áreas motoras y de la corteza prefrontal.<sup>(57-60)</sup>

Los resultados han sido más variables en relación con las distonías. Existen hallazgos poco replicables. No se han descrito respuestas clínicas convincentes en las investigaciones revisadas.<sup>(61,62)</sup>

La aplicación de tDCS anódica sobre el cerebelo ha resultado beneficiosa en pacientes con ataxias espinocerebelosas. Ha mejorado la coordinación de extremidades superiores y la marcha, y ha tenido efectos duraderos de hasta tres meses. Igualmente, la estimulación del cerebelo en combinación con la terapia física ha logrado una mejoría superior a la observada solo con la rehabilitación en niños con parálisis cerebral de tipo atáxica. Aunque la mayor parte de los artículos hacen mención a la tDCS,

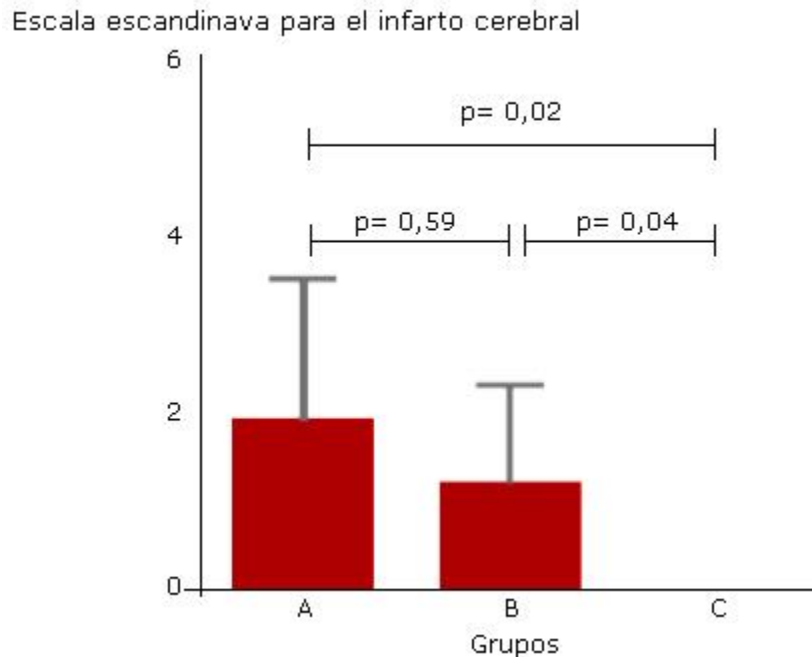
también se ha utilizado la rTMS, con resultados satisfactorios, en la estimulación del cerebelo en pacientes con enfermedad vascular del encéfalo. No obstante, de momento no se ha identificado ninguna publicación similar en pacientes con heredoataxias.<sup>(63,64)</sup>

El uso de la tDCS en ancianos sanos se ha asociado con mejorías en la memoria espacial, la evocación de palabras y la memoria de trabajo.<sup>(65-68)</sup> En las demencias se han utilizado ambos métodos (rTMS y tDCS) con resultados alentadores; pero se prefiere la tDCS ya que esta puede utilizarse aún en pacientes que no colaboran plenamente, con mayor libertad de movimientos. Los ensayos clínicos realizados, que incluyen pacientes con varios tipos de demencias, muestran resultados favorables en relación con la memoria a corto plazo, la memoria de trabajo, la capacidad de reconocimiento facial y el tiempo de reacción.<sup>(69)</sup>

### *Enfermedad cerebrovascular*

En la literatura se destacan cuatro cuadros secuelares de las enfermedades vasculares del encéfalo, que se pueden beneficiar con la estimulación cerebral no invasiva. Ellos son la hemiparesia, la afasia, la heminegligencia y el trastorno para la deglución. Los estudios de meta-análisis han corroborado que es un procedimiento efectivo, como adyuvante de la neurorehabilitación, con un nivel de recomendación B (probable eficacia) para el tratamiento de las secuelas en fase crónica. Aún no está definido cuál de las aproximaciones funciona mejor. Existen indicios de que el uso combinado de la rehabilitación y la estimulación a alta frecuencia con rTMS del hemisferio infartado puede asociarse con mejores resultados que la estimulación a baja frecuencia del hemisferio contralateral; aunque se incrementa la probabilidad de que el paciente convulsione. En cambio, el uso de estímulo placebo no induce a cambios funcionales significativos (Fig. 3).<sup>(70-76)</sup>

Existen pocos datos disponibles sobre su utilidad en niños con hemiparesia congénita, pero los resultados son igualmente alentadores, en particular en cuanto al uso de la estimulación con rTMS a bajas frecuencias del hemisferio sano, y la tDCS anódica sobre área motora primaria. En este sentido, hay investigaciones en curso en el mundo y en nuestro país.<sup>(77-79)</sup>



*Fuente:* Gómez-Fernández L, Padilla-Puentes E, Cabrera-Abreu I, Zaldívar-Bermúdez M, Morales-Chacón L, Sánchez-Coroneaux A, et al. Estimulación magnética transcraneal repetitiva y rehabilitación intensiva en pacientes con infarto cerebral. Rev Mex Neuroci. 2016;17(5):15-25.

**Fig. 3** - Resultados de un ensayo clínico en pacientes con hemiparesia por infarto cerebral y terapia combinada de rehabilitación + rTMS. Grupo A: rTMS alta frecuencia; Grupo B: rTMS baja frecuencia; Grupo C: Placebo.

### **Duración del tratamiento y seguimiento a mediano y largo plazo**

La duración estimada del efecto de un ciclo de tratamiento es de 6 meses a 1 año.<sup>(79-80)</sup> Se considera que la mejor estrategia de seguimiento es aplicar sesiones periódicas, con una frecuencia que dependerá de la respuesta clínica de cada paciente y de las características de la enfermedad. Al ser, en su mayoría, condiciones crónicas, se debe contemplar a mediano o largo plazo la reevaluación del paciente para mantener o modificar la estrategia de seguimiento.<sup>(27,80)</sup>

## **CONCLUSIONES**

La estimulación cerebral no invasiva forma parte de las nuevas estrategias de tratamiento para las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Su uso combinado con los métodos terapéuticos

convencionales permite obtener mejores resultados clínicos en nuestros pacientes, y su efecto se basa en la modulación funcional de circuitos neuronales relacionados con los síntomas de la enfermedad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Eldaief MC, Press DZ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology: A review of established and prospective applications. *Neurol Clin Pract.* 2013;3(6):519-26.
2. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. 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.
3. 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;17(2):11.
4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1(8437):1106-7.
5. Committee FDA. Repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) for medication-resistant depression. *Med Lett Drugs Ther.* 2009;51(1305):11-2.
6. George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, et al. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT.* 2002 Dec;18(4):170-81.
7. Muller-Dahlhaus F, Vlachos A. Unraveling the cellular and molecular mechanisms of repetitive magnetic stimulation. *Front Mol Neurosci.* 2013;6:50. doi: 10.3389/fnmol.2013.00050
8. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:303.
9. Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain: Mechanisms from Animal and Experimental Models. *Neuroscientist.* 2017;23(1):82-94.

10. Giordano J, Bikson M, Kappenman ES, Clark VP, Coslett HB, Hamblin MR, et al. Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. Dose-Response. 2017;15(1):1559325816685467.
11. Jackson MP, Rahman A, Lafon B, Kronberg G, Ling D, Parra LC, et al. Animal models of transcranial direct current stimulation: Methods and mechanisms. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(11):3425-54.
12. Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang.* 2011;118(1-2):40-50.
13. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(11):2220-2.
14. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stim.* 2016;9(5):641-61.
15. Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(6):1161-7.
16. Gómez L, Vidal B, Morales L, Báez M, Maragoto C, Galvizu R, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul.* 2014;7:760-2.
17. Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2017;68:3-17.
18. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stim.* 2015;8(1):76-87.
19. D'Urso G, Dell'Osso B, Rossi R, Brunoni AR, Bortolomasi M, Ferrucci R, et al. Clinical predictors of acute response to transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depression. *JAD.* 2017;219:25-30.
20. Donde C, Amad A, Nieto I, Brunoni AR, Neufeld NH, Bellivier F, et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2017;78:123-31.
21. Antonenko D, Schubert F, Bohm F. tDCS-Induced Modulation of GABA Levels and Resting-State Functional Connectivity in Older Adults. *J Neurosci.* 2017;37(15):4065-73.

22. Bachtiar V, Near J, Johansen-Berg H, Stagg CJ. Modulation of GABA and resting state functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *eLife*. 2015;4:e08789.
23. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*. 2009;29(16):5202-6.
24. Sharma N, Cohen LG. Recovery of motor function after stroke. *Dev Psychobiol*. 2012;54(3):254-62.
25. Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, et al. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(4):305-24.
26. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-16.
27. Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, et al. Can Medication Free, Treatment-Resistant, Depressed Patients Who Initially Respond to TMS Be Maintained Off Medications? A Prospective, 12-Month Multisite Randomized Pilot Study. *Brain Stimul*. 2016;9(2):251-7.
28. Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, et al. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Jan;16(1):57-65.
29. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *ADAA*. 2015;32(3):182-92.
30. Plewnia C, Pasqualetti P, Grosse S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *JAD*. 2014;156:219-23.
31. Sun Y, Farzan F, Mulsant BH, Rajji TK, Fitzgerald PB, Barr MS, et al. Indicators for Remission of Suicidal Ideation Following Magnetic Seizure Therapy in Patients with Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(4):337-45.
32. Hoy KE, Fitzgerald PB. Introducing magnetic seizure therapy: A novel therapy for treatment resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(7):591-8.

33. Dunlop K, Hanlon CA, Downar J. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1394(1):31-54.
34. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychtr Clin Neurosci.* 2016;266(8):681-94.
35. Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur JP. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression: Results of nearly a decade of clinical research. *L'Encephale.* 2016;42(1):39-47.
36. Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, Fan SH, Xie P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2017;320:30-6.
37. Xie J, Chen J, Wei Q. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects. *Neurol Res.* 2013;35(10):1084-91.
38. Knapp M, Romeo R, Mogg A, Eranti S, Pluck G, Purvis R, et al. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: a multi-centre randomized controlled trial. *JAD.* 2008;109(3):273-85.
39. Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *ADAA.* 2010;27(10):960-3.
40. Gorelick DA, Zangen A, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1327:79-93.
41. Senco NM, Huang Y, D'Urso G, Parra LC, Bikson M, Mantovani A, et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev Med Devices.* 2015;12(4):381-91.
42. Saba G, Moukheiber A, Pelissolo A. Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. *Cur Psychiatr Rep.* 2015;17(5):36. doi: 10.1007/s11920-015-0571-3.
43. Hall PA, Vincent CM, Burhan AM. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite.* 2017;124(1):78-88.



44. Nieuwdorp W, Koops S, Somers M, Sommer IE. Transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and electroconvulsive therapy for medication-resistant psychosis of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 May;28(3):222-8.
45. Kindler J, Homan P, Flury R, Strik W, Dierks T, Hubl D. Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: results of a randomized controlled study. *Psychiatry Research*. 2013;209(1):114-7.
46. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *J Biol Psychiatr*. 2010;11(5):755-8.
47. Gómez L, Vidal B, Morales L, Baez M, Maragoto C, Galvizu R, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul*. 2014;7(5):760-2.
48. Gómez L, Vidal B, Maragoto C, Morales LM, Berrillo S, Vera Cuesta H, et al. Non-Invasive Brain Stimulation for Children with Autism Spectrum Disorders: A Short-Term Outcome Study. *Behav Sci (Basel)*. 2017;7(3). pii: E63.
49. Kim DR, Sockol L, Barber JP, Moseley M, Lamprou L, Rickels K, et al. A survey of patient acceptability of repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) during pregnancy. *JAD*. 2011;129(1-3):385-90.
50. Kim DR, Epperson N, Pare E, Gonzalez JM, Parry S, Thase ME, et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(2):255-61.
51. Xu Y, Hou QH, Russell SD, Bennett BC, Sellers AJ, Lin Q, et al. Neuroplasticity in post-stroke gait recovery and noninvasive brain stimulation. *Neural Regen Res*. 2015;10(12):2072-80.
52. Bolognini N, Olgiati E, Maravita A, Ferraro F, Fregni F. Motor and parietal cortex stimulation for phantom limb pain and sensations. *Pain*. 2013;154(8):1274-80.
53. Strigaro G, Falletta L, Cerino A, Pizzamiglio C, Tondo G, Varrasi C, et al. Abnormal motor cortex plasticity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2015;30:101-5.

54. Knotkova H, Portenoy RK, Cruciani RA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) relieved itching in a patient with chronic neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2013;29(7):621-2.
55. Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain*. 2016;157(Suppl 1):S81-9.
56. Dubois PE, Ossemann M, de Fays K, De Bue P, Gourdin M, Jamart J, et al. Postoperative analgesic effect of transcranial direct current stimulation in lumbar spine surgery: a randomized control trial. *Clin J Pain*. 2013;29(8):696-701.
57. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Long lasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *JNNP*. 2005;76(6):833-8.
58. Mally J, Stone TW, Sinko G, Geisz N, Dinya E. Long Term Follow-Up Study of non-invasive brain stimulation (NBS) (rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong Age-Dependency in the Effect of NBS. *Brain Research Bulletin*. 2018;26(18):30214-4.
59. Benninger DH, Hallett M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):11-24.
60. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurother*. 2008;5(2):345-61.
61. Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Wang J, Chen RS. Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Dis*. 2010;25(6):696-703.
62. Havrankova P, Jech R, Walker ND, Operto G, Tauchmanova J, Vymazal J, et al. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinology Letters*. 2010;31(1):73-86.
63. Grecco LA, Oliveira CS, Duarte NA, Lima VL, Zanon N, Fregni F. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with ataxic cerebral palsy: A sham-controlled, crossover, pilot study. *Dev Neurorehabil*. 2017 Apr;20(3):142-8.
64. Bonni S, Ponzio V, Caltagirone C, Koch G. Cerebellar theta burst stimulation in stroke patients with ataxia. *Functional Neurology*. 2014;29(1):41-5.

65. Flöel A, Suttrop W, Kohl O, Kürten J, Lohmann H, Breitenstein C, et al. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1682-9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007.
66. Meinzer M, Lindenberg R, Antonenko D, Flaisch T, Floel A. Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J Neurosci*. 2013;33(30):12470-8.
67. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*. 2014;86:1-9.
68. Meinzer M, Lindenberg R, Sieg MM, Nachtigall L, Ulm L, Floel A. Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:253.
69. Vacas SM, Stella F, Loureiro JC, do Couto FS, Oliveira-Maia AJ, Forlenza OV. Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018. doi: 10.1002/gps.5003 [Epub ahead of print].
70. Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Non-Invasive Brain Stimulation Improves Paretic Limb Force Production: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul*. 2016;9(5):662-70.
71. Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(8):530-42.
72. Mylius V, Ayache SS, Zouari HG, Aoun-Sebaiti M, Farhat WH, Lefaucheur JP. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: hemispatial neglect. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(8):983-91.
73. Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:88. doi: 10.3389/fpsy.2012.00088
74. Gómez-Fernández L, Padilla-Puentes E, Cabrera-Abreu I, Zaldívar-Bermúdez M, Morales-Chacón L, Sánchez-Coroneaux A, et al. Estimulación magnética transcraneal repetitiva y rehabilitación intensiva en pacientes con infarto cerebral. *Rev Mex Neuroci*. 2016;17(5):15-25.

75. Kirton A, Ciechanski P, Zewdie E, Andersen J, Nettel-Aguirre A, Carlson H, et al. Transcranial direct current stimulation for children with perinatal stroke and hemiparesis. *Neurology*. 2017;88(3):259-67.
76. Ciechanski P, Kirton A. Transcranial Direct-Current Stimulation Can Enhance Motor Learning in Children. *Cereb Cortex*. 2017;27(5):2758-67.
77. Gillick BT, Kirton A, Carmel JB, Minhas P, Bikson M. Pediatric stroke and transcranial direct current stimulation: methods for rational individualized dose optimization. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:739.
78. 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 Nov;125(11):2150-206.
79. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56-92.
80. Perera TD, George MS, Grammer G. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stim*. 2016;9(3):1-42.

### **Conflicto de intereses**

El autor declara no tener conflictos de intereses.