



FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS Y SOCIALES

# **ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN**

Autor: Marta Moreno Blasco

Director: Ignacio Boné Pina

Madrid  
Junio de 2018

## 1. La Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal o EMT es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de una corriente en el cerebro, con el fin de estimular eléctricamente el tejido cerebral.

Fue Michel Faraday quién a principios del siglo XIX, descubrió la inducción electromagnética. Con sus investigaciones se dio un paso fundamental en el desarrollo de la electricidad, al establecer que el magnetismo produce electricidad a través del movimiento (Frieder et al, 2011)

No fue hasta fines del siglo XIX, cuando comenzaron los primeros ensayos de estimulación a través de los campos magnéticos sobre el cerebro humano, la cual fue aplicada por primera vez por el médico y físico Jaques d'Arsonval en 1896.

A lo largo del siglo XX numerosos investigadores utilizaron los campos magnéticos para realizar estudios sobre diversas zonas del cerebro, hasta que en 1985, Baker et al. lograron desarrollar por primera vez un estimulador electromagnético más parecido a los que conocemos en la actualidad, abriendo un nuevo espacio para el estudio de procesos cognitivos superiores y las alteraciones psicopatológicas que se asocian a las disfunciones cerebrales.

La EMT como técnica no invasiva será la característica principal que la diferenciará de otras formas de neuroestimulación, cómo sería el caso de la terapia electroconvulsiva o TEC, técnica más conocida y más aplicada a lo largo de la historia como tratamiento psiquiátrico, que aplica las descargas eléctricas directamente sobre el cuero cabelludo. En el presente, la estimulación magnética transcraneal supondría el último avance de las técnicas de estimulación cerebral.

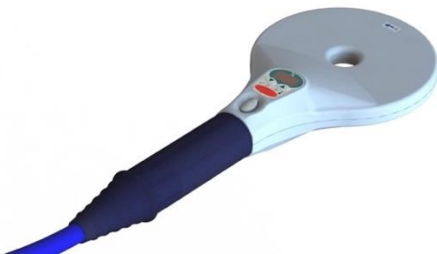


Atendiendo a la estructura física, el aparato que se utiliza para aplicar la estimulación magnética, consiste en una bobina circular normalmente de plástico, dentro de la cual hay un hilo conductor de cobre que produce la corriente que fluye de forma circular generando un campo magnético, que a través de cuero cabelludo, induce a su vez un campo eléctrico en el cerebro del sujeto (Ibiricu y Morales, 2009).

El circuito básico de un estimulador magnético incluye un condensador (o banco de condensadores) y su circuito de carga, y un circuito de descarga que utiliza un interruptor electrónico, capaz de hacer fluir miles de amperios en milisegundos a través de la bobina de estimulación (Frye et al, 2008).

Existen bobinas de estimulación de distintas formas y tamaños, pero podemos encontrar una diferenciación entre dos estructuras básicas. La bobina puede ser una sola circular o bien dos bobinas formando un ocho. En función de la estructura, producirá diferentes efectos sobre el cerebro. Con una sola bobina dependerá si la corriente fluye en dirección horaria, en este caso se excita preferentemente el hemisferio izquierdo, o bien si la corriente es en sentido contrario, se activaría preferentemente el hemisferio derecho.

En el aparato compuesto por dos bobinas en forma de ocho, la corriente fluye hacia un sentido diferente en cada una de éstas, siendo la zona donde se condensa el campo magnético la intersección de ambos anillos. (Fregni y Pascual-Leone, 2007).

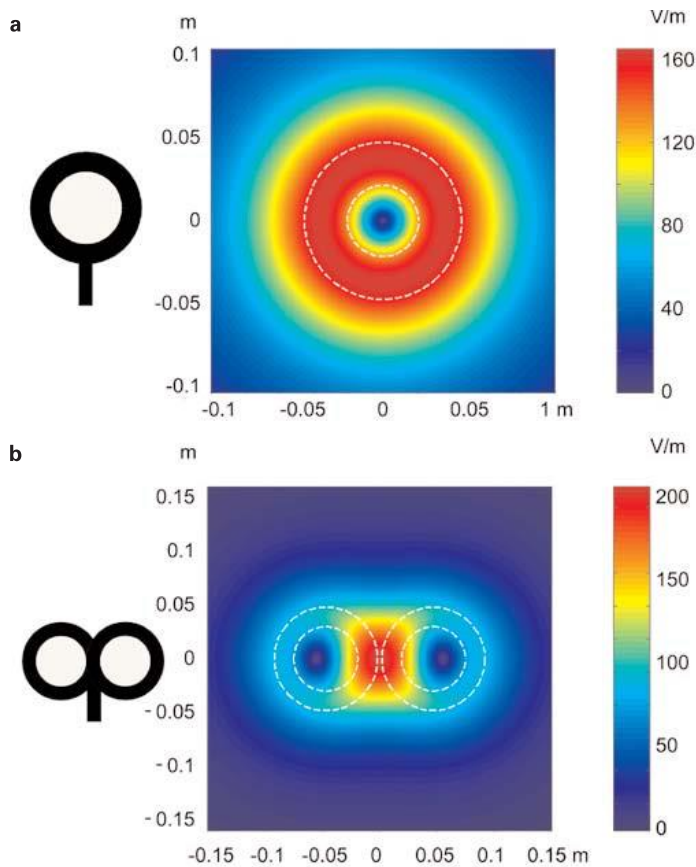


*Bobina única*



*Dos bobinas en forma de ocho*

Imagen recuperada de *Neruostim, EEG rTMS and TMS*. <https://magstim.jimdo.com/tms-coils-accessories>



La focalidad de la estimulación será mayor en aquella generada por las dos bobinas en forma de ocho, ya que el campo magnético se concentra en un único punto en el que las dos bobinas se encuentran, en contraposición con la única bobina en la que el campo magnético se genera de forma circular.

Pascual leone et al, 2008. *Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas*. [Figura].

También es necesario tener en cuenta, cómo indican Frye et al. (2008), que “la región de estimulación efectiva depende, no solo de la geometría de la bobina, sino también del tipo, la orientación y el nivel de actividad de las neuronas subyacentes a la bobina y de la variabilidad de conductividad local”.

Por lo tanto, es determinante tener en cuenta las diferencias al elegir el tipo de bobina y su uso, en función del propósito de la aplicación. Sería de la misma importancia considerar las características de la bobina utilizada cuando se interpreten los resultados de las investigaciones sobre EMT.

La estimulación magnética externa produciría una estimulación eléctrica interna en el tejido cerebral mediante el siguiente proceso: la corriente que fluye brevemente en la bobina, genera un campo magnético que induce una corriente

eléctrica en los tejidos subyacentes, evocando múltiples respuestas en las neuronas corticoespinales.

La zona de la corteza cerebral en la que se aplique la estimulación magnética, supondrá diferentes resultados conductuales en el sujeto. Por ejemplo, cuando se aplica un pulso simple de estimulación magnética sobre la corteza motora puede inducir un movimiento en los músculos contralaterales, o cuando se aplica sobre la corteza visual puede inducir la percepción de un destello de luz (Ibiricu y Morales, 2009). Esta descarga puede dar lugar a procesos positivos (como la inducción de un movimiento o percepción de un destello de luz), o bien a procesos negativos (bloqueo de la sensación táctil o de la percepción visual).

También hay diferentes efectos de la estimulación magnética transcraneal si se observan a tiempo real o si se observan los efectos diferidos (en un periodo de tiempo posterior a la estimulación). Esto sucede porque un estímulo, de intensidad y orientación adecuadas, despolariza la membrana neuronal e induce un potencial de acción que puede desencadenar una respuesta postsináptica excitatoria seguida de un potencial postsináptico inhibitorio.

Es decir, al inducir una estimulación magnética externa, se entorpece el ritmo normal de activación de grupos de neuronas corticales encargadas del desarrollo de ciertas funciones; despolarizando poblaciones de neuronas completas e induciendo en ellas periodos de actividad refractaria forzada que entorpecen sus ritmos normales de descarga y como consecuencia, se vería afectado el patrón de las redes neurales adyacentes. (Ibiricu y Morales, 2009). Como afirman Frieder et al. (2011):

El campo magnético generado en la bobina y aplicado en la superficie craneal origina una corriente eléctrica en el área cortical subyacente. Este fenómeno da lugar a la despolarización de la membrana de las células nerviosas y al inicio de un potencial de acción, el cual se propagará a lo



largo de la membrana con ayuda de los mecanismos habituales de conducción nerviosa.

Por lo tanto, los efectos conductuales de la estimulación magnética transcraneal deben considerarse consecuencia de la modulación de actividad de toda una red neuronal.

El área cortical directamente estimulada representa solo el punto de partida del efecto que se desea lograr, teniendo en cuenta la red de circuitos neuronales que se verán afectados como consecuencia de la estimulación. En base a las investigaciones realizadas sobre esta técnica, se puede afirmar que los efectos a distancia de la desactivación o hiperactivación de regiones corticales, puede resultar en efectos análogos u opuestos en áreas distantes. (Pascual-Leone y Tormos-Muñoz, 2008).

Utilizando la conectividad existente entre regiones corticales y subcorticales, la EMT sería una técnica que permitiría generar efectos neuromoduladores en zonas cerebrales y troncoencefálicas profundas en las que no se puede inducir corrientes directamente. Como defienden Pascual-Leone y Tormos-Muñoz en su revisión de 2008, se conocen diversos resultados:

- La estimulación de las áreas motoras primarias genera un incremento de la señal sanguínea de oxigenación debajo de la bobina, junto con incrementos significativos del área motora primaria contralateral, la corteza premotora y la corteza motora suplementaria.
- La estimulación de la corteza somatosensorial primaria genera cambios del flujo cerebral en regiones análogas del hemisferio contralateral y del área motora suplementaria.



- La estimulación de la corteza frontal dorsolateral medial es capaz de inducir actividad por vías corticocorticales en áreas frontocinguladas.

Además, en cada sujeto la redes neuronales están estructurados de una forma, atendiendo también a variables que se pueden dar un en un momento concreto, como enfermedades o cambios evolutivos. Por ello, es indispensable acceder a la información sobre los circuitos neuronales del sujeto en cuestión en el momento concreto, identificando la red neural alterada y subyacente a los síntomas a abordar.

Así pues, la EMT tiene que guiarse por técnicas de neuroimagen, cómo puede ser la resonancia magnética, que le dote de la información necesaria y maximice su precisión, así cómo servir de ayuda para controlar a tiempo real los parámetros de estimulación para maximizar su eficacia. Aunque también es importante recordar que los circuitos cerebrales son dinámicamente plásticos, y tienden a compensar las disrupciones mediante cambios en conectividad y la activación de otras regiones, con la finalidad de mantener la ejecución de la conducta.

### **Estimulación magnética transcraneal en función del modo de aplicación:**

La EMT puede aplicarse mediante pulsos únicos, pares de estímulos separados por intervalos de tiempo variables sobre la misma región o diferente, o mediante trenes de estímulos a frecuencias variables. En este trabajo se abordarán las diferencias entre las dos modalidades principales: EMT de pulso único y la EMT de trenes de estímulos. Estímulos únicos pueden despolarizar neuronas y producir efectos medibles, mientras que trenes de estímulos pueden modificar la excitabilidad cortical de una zona estimulada y de áreas remotas relacionadas.

Un tren de pulsos de EMT de la misma intensidad aplicado en una determinada área del cerebro, se conoce como EMT repetitiva o EMTr. Cuanto mayor es la frecuencia del pulso y la intensidad de estimulación, mayor es la disrupción de la



función cortical durante el tren de estímulo. Sin embargo, después de este efecto inmediato, puede también inducir un cambio en la excitabilidad cortical. Este efecto puede ir desde inhibición hasta excitación, dependiendo de las variables de estimulación, principalmente de la frecuencia de estimulación. Varios estudios combinando EMTr y técnicas de neuroimagen funcional han detectado descenso o incremento del flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo en el área estimulada después de trenes de estimulación. La excitabilidad de la corteza cerebral afectada puede verse incrementada o reducida durante minutos o incluso horas (Gershon et al. 2003).

En contraposición, la EMT de pulsos simples altera la actividad únicamente durante unas decenas de milisegundos y ofrece información sobre el momento en que la actividad contribuye a la ejecución de la tarea. De este modo, aplicada sobre la corteza motora, pulsos simples de EMT pueden revelar la cronometría de la participación de la corteza motora en la ejecución de los programas motores; aplicados sobre la corteza somatosensorial pueden aportar pistas sobre el curso de la percepción táctil y aplicados sobre la corteza occipital pueden explorar la cronometría de la detección y percepción de los estímulos visuales (Chouinard et al. 2003).

Son los trenes de estímulos, o la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) la que nos va a interesar en este trabajo, ya que es la que induce cambios a largo plazo en las conexiones neuronales y la que se ha utilizado en todos los ensayos clínicos en casos de depresión.

### **Diferencias entre alta frecuencia y baja frecuencia en la estimulación:**

La EMTr puede aplicarse a frecuencias relativamente bajas, aplicando un estímulo cada segundo o menos. Este tipo de estimulación se denomina EMTr lenta (o de baja frecuencia). Alternativamente, la EMTr puede aplicarse a frecuencias de estimulación más altas, aplicando estímulos incluso por encima de 20 veces por segundo. En este caso hablamos de EMTr rápida o de alta frecuencia.





La EMTr lenta y rápida ejercen un efector modulador distinto sobre la excitabilidad cortical. Por lo general, cuando la frecuencia de la aplicación es lenta, de 1 Hz o menor, el efecto es inhibitorio; en cambio, frecuencias rápidas (mayor de 5 Hz) generan una respuesta neuronal excitatoria (Frieder et al, 2011).

Maeda et al. en el año 2000 y después Pascual-Leone et al. en 2008, defienden que “la EMTr a frecuencias bajas, puede suprimir la excitabilidad del córtex motor, mientras que trenes de frecuencias del rango de 20 Hz por segundo (alta frecuencia), pueden producir un incremento temporal de la excitabilidad cortical”. Además, la diferenciación de EMTr rápida y lenta es importante desde el punto de vista de la seguridad de la técnica.

#### **Seguridad y efectos secundarios:**

La interacción entre la EMT y las características del tejido cerebral tiene que considerarse cuidadosamente. La presencia de lesiones focales o difusas, atrofia cerebral, o simplemente el grosor del espacio de líquido cefalorraquídeo puede alterar de forma importante el campo eléctrico inducido y, por lo tanto, los efectos biológicos producidos por la EMT (Wassermann et al, 1998).

Las aportaciones más relevantes de las investigaciones de estimulación magnética transcraneal en animales demuestran que no existen signos de lesión estructural o muerte neuronal incluso después de larguísimos períodos de EMTr (hasta 12 semanas de estimulación diaria) a altas frecuencias (Tamayo et al. 2011). Así lo señala Martin, J. (2003) “No parece que el uso de esta técnica, con sus habituales medidas de seguridad, produzca efectos adversos significativos excepto en algunos casos de cefalea moderada que es fácilmente tratable”. Por lo tanto, el único efecto aversivo observado son cefaleas leves o moderadas. Por ejemplo, en el estudio de Avery et al. (2006), a pesar de que afirman que ningún sujeto dejó el estudio debido a dolores o molestias, si midieron una significativa diferencia en afectaciones



relacionadas con la estimulación magnética transcraneal. De aquellos que pertenecían al grupo que estaba recibiendo el tratamiento, el 43% manifestaron molestias o un ligero dolor en la primera sesión, frente al 0% en el grupo de control. En la última sesión, el 33% seguía manifestando estas molestias, frente a un 3% del grupo de control.

Frieder et al (2011), en base a sus propios ensayos, llegan también a algunas conclusiones sobre la seguridad de la técnica. En cuanto a la cognición, concluyen que no genera efectos adversos. Sin embargo, si reportan cefaleas transitorias como los efectos adversos más frecuentes, ya que en su estudio casi un 5% de los pacientes abandonaron el experimento por este motivo. También encontraron común la aparición de contracciones musculares involuntarias en ojo, cara y nariz durante la estimulación.

No se recomienda recibir EMT en pacientes con epilepsia, con antecedentes de traumatismos encefalocraneales, personas con severo consumo de alcohol o cocaína (por la probable disminución del umbral epiléptico), pacientes que padecen hipertensión endocraneana o aquellos que tengan algún implante metálico en la cabeza o cuello (Kabar, 2010). En cuanto al embarazo, han sido reportados diferentes casos en los que fueron tratadas por depresión las madres durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, y han nacido bebés saludables y sin alteraciones en su desarrollo (Frieder et al, 2011).

## **2. Estimulación magnética transcraneal y depresión:**

Muchas de las enfermedades neuropsiquiátricas, como es el caso de la depresión, pueden conceptualizarse como alteraciones de circuitos neuronales. Las regiones del cerebro que normalmente trabajan juntas para procesar las emociones presentan interrupciones en las personas que experimentan múltiples episodios de depresión.



En concreto, “La depresión es una condición que involucra una red neuronal distribuida de manera compleja. Las estructuras cerebrales implicadas en estas redes incluyen estructuras límbicas y corticales además de eje hipotálamo-pituitario-adrenal.” (Kabar et al. 2010). Numerosos estudios proponen que los trastornos afectivos podrían implicar anomalías en circuitos neuroanatómicos fronto-subcorticales. Esto se debe, probablemente, a que el córtex prefrontal posee extensas conexiones con los circuitos corticales y subcorticales, con relevantes funciones cognitivas moduladoras de la actividad límbica.

Frieder et al. (2011), clasifican dos circuitos principales afectados en los trastornos afectivos: un circuito límbico-tálamo-cortical (serían parte de éste la amígdala, el núcleo medio-dorsal del tálamo, la corteza ventrolateral y medial prefrontal) y por otro lado, un circuito límbico-estriado-pálido-talámico.

La identificación de la red neural alterada en cada enfermo y su patología, representa la oportunidad más directa e inmediata para acertar en el tratamiento terapéutico. En este punto, es necesario recordar que las manifestaciones de una misma enfermedad varían enormemente de enfermo a enfermo. Esto se debe en parte a diferencias genéticas o variaciones en el grado o mecanismo de lesión. Cómo Herrmann et al. (2006), señalan:

Si conocemos los diferentes patrones cerebrales relacionados con la depresión, podemos empezar a saber qué medicamentos funcionan mejor para las personas con patrones de conectividad distintos y desarrollar de esta manera un plan de tratamiento más personalizado.

El diagnóstico de la red neural responsable de la sintomatología en cada enfermo de manera individual, y la modulación controlada e individualizada de dicha disfunción para promover la mejora funcional, ofrecen una poderosa oportunidad terapéutica en un gran número de enfermedades neuropsiquiátricas.

Por eso, junto a las técnicas de neuroimagen avanzadas que ayudan a identificar las redes alteradas y subyacentes a los síntomas, la aplicación de la



estimulación magnética transcraneal podría suponer un método de tratamiento novedoso e individualizado para modular la actividad en las distintas redes neurales, de forma eficaz, segura y no invasiva (Holtzheimer et al. 2004).

En cuanto a la literatura científica que trata de resolver la pregunta de si esta técnica funciona como tratamiento para la depresión o no, encontramos numerosos estudios a favor de su eficacia y otros que critican la validez de estos últimos estudios.

### **Estudios/ Revisiones a favor:**

Pascual-Leone et al. (1996), fueron los pioneros en mostrar con su ensayo, uno de los más citados y conocidos, un diseño cruzado aleatorizado controlado, que demuestra por primera vez que la EMTr de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda dio como resultado una disminución significativa en las puntuaciones de depresión en pacientes farmacorresistentes.

En los años posteriores, se hicieron conocidos algunos estudios como el de Berman et al. (2000); Avery et al. (2003), que también confirman la eficacia absoluta de esta técnica como tratamiento para la depresión. La puntuación en la recuperación resultó estadísticamente significativa en el 40% de los casos que recibieron verdaderamente EMTr, frente al 0% del grupo de control para el primer ensayo. Y una mejora del 20% del grupo al que se le administró EMTr, frente al 3% del grupo de control, para el segundo.

Entre las limitaciones que presentan ambos estudios, encontramos muestras no muy grandes. Otra limitación de este y muchos de los estudios de EMT previamente publicados es que los tratantes no cegaron la asignación al tratamiento, lo que podría poner en peligro el cegamiento de los sujetos. En el de Avery et al. (2003) en concreto, se observa mayor probabilidad de sufrir dolor en aquellos pacientes pertenecientes al grupo que recibía verdaderamente el tratamiento frente al grupo de control. Además, el período de seguimiento posterior a las respuestas EMT no fue óptimo



científicamente. Debido a preocupaciones éticas, la continuación de la medicación se inició 2 semanas después de la última sesión de EMT. Por lo tanto, este estudio no puede comentar la duración de los efectos del tratamiento con EMT solo, más allá de las 2 semanas.

El meta-análisis de Herrmann et al. (2006), incluyó 33 estudios con 877 pacientes en total y reveló que la EMT fue más efectiva que el tratamiento simulado con un tamaño del efecto muy importante de 0,7. La reducción promedio en las escalas de depresión después del tratamiento activo fue de 33,6% comparado con solo 17,4% con el tratamiento simulado. Aunque al mismo tiempo afirma: “Los estudios que han examinado la eficacia de la EMTr en el tratamiento de la depresión son heterogéneos en términos de resultado, características de la muestra y parámetros de tratamiento. No se pudieron encontrar los predictores de la eficacia de la EMTr en el tratamiento de la depresión, debido a la heterogeneidad significativa entre los estudios.”.

Por otro lado. cabe mencionar que los métodos utilizados para seleccionar estudios, evaluar la validez y extraer los datos no se describieron, por lo que no se sabe si se realizaron esfuerzos para reducir los errores y el sesgo del revisor. La falta de informes completos de los métodos de revisión y los detalles del ensayo, y la incertidumbre acerca de las diferencias entre los estudios y los análisis, arroja dudas sobre la fiabilidad de las conclusiones de los autores.

Fitzgerald et al. llevaron a cabo dos estudios muy conocidos en el campo de estudio de la EMT, uno en 2003 y otro en 2006, y en ambos su conclusión es positiva para la EMT. Administra EMTr de alta frecuencia para el hemisferio izquierdo y EMTr a baja frecuencia para el hemisferio derecho (ambos en el córtex prefrontal). Las tasas de mejora son muy altas: 20-52%. Aunque estos estudios tienen muestras mayores, y por tanto más representativas, tienen unas limitaciones importantes en el diseño de la investigación, ya que solo continuaban aquellos que habían presentado mejoras significativas (por encima del 20%) tras la sesión número 10 y aquellos que no tenían resultados positivos tenían la opción de cruzarse al otro tratamiento, lo que con mucha



probabilidad alteró los resultados finales. Además, los los técnicos que administraban la EMTr conocían el grupo al que pertenecía cada paciente, que que es necesario para realizar la técnica adecuadamente, por tanto, no se podría considerar un verdadero doble-ciego y muchos de los pacientes continuaban con su medicación, los que arroja duda sobre la verdadera causa de mejora en los pacientes. Si bien es cierto que son los primeros en incluir una variación prometedora, que sería aplicar baja frecuencia en el córtex prefrontal derecho.

En meta-análisis posteriores como el de Gross et al (2007), encontramos que se descartan estos dos últimos estudios por esta ruptura del curso natural, alterando los grupos según los resultados, o en todo caso, tienen en cuenta solo aquellos datos obtenidos de las primeras semanas, antes de realizar los cambios. De la misma forma, Gross et al. en el mismo meta-análisis, realizan una revisión sistemática de la literatura de los dos años anteriores, concluyendo que: “hubo un efecto significativo en la reducción de las escalas de la depresión con el uso del tratamiento activo versus el simulado”. También sugieren que los ensayos clínicos de EMTr de ese momento, van mostrando efectos antidepresivos crecientes en comparación con los estudios anteriores, ya que han mejorado los parámetros de estimulación, ajustado el número de sesiones de EMTr y mejorado el diseño del estudio, así como se ha aumentado el tamaño de las muestras.

O’Reardon et al. en el mismo año, 2007, afirman la eficacia de la EMTr, basándose en su estudio muy citado, ya que su muestra es la más amplia de los estudios existentes: 301 pacientes, divididos en 155 a los que se les administró EMTr sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y 146 pertenecientes al grupo de control. Se midieron las mejoras con la escala MADRS a las 4 y 6 semanas de tratamiento, demostrando mejoras estadísticamente significativas frente al grupo de control. En la semana 4, no se detectó una diferencia significativa en las tasas de remisión, pero ya en la semana 6, la tasa de remisión fue más alta con la EMT activo en comparación con la EMT simulada: 14% en MADRS en contraposición a un 5% del grupo de control. Como aspecto positivo de este estudio es importante recalcar que



fueron muy cuidadosos a la hora de elegir pacientes libres de medicamentos, para evitar influencias externas en sus resultados. Como limitaciones también habría que tener en cuenta que no se realizó una consulta formal de los pacientes y los tratantes para evaluar la suficiencia de los ciegos.

Kabar (2010), hace una revisión de estudios desde el año 2000 al 2010, comparándolos en función de si concluyen con diferencias significativas o no. En los 10 estudios que contempla: 5 sí presentan mejora en la depresión tras el tratamiento en EMTr, mientras que 3 de ellos concluyen en que no. Y los dos últimos se descartan por considerarse estudios no controlados. En el total de los estudios que si se tuvieron en cuenta para la revisión, el número de participantes era desde 19 en uno de los estudios (Loo et al, 2003), hasta 301 (O'Reardon et al, 2007). Casi todos, fueron doble ciego y con un grupo de control de simulación. La técnica empleada fue la EMTr a alta frecuencia sobre el hemisferio izquierdo y con una respuesta por parte de los sujetos estadísticamente significativa. Para Kabar, existen limitaciones bastante significativas: "la duración media de los estudios fue generalmente corta (hasta 4 semanas) y la intensidad de la estimulación podría no haber sido suficiente al no tener en consideración la variabilidad en la distancia bobina-corteza cerebral".

López-Ibor et al. también en 2010, tras hacer una revisión de los estudios más recientes, realizan un estudio naturalístico administrando ETMr de alta frecuencia en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, durante 10 sesiones, a 107 pacientes resistentes a la medicación provenientes de distintas patologías: trastornos de humor, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos cognoscitivos, trastornos de personalidad y trastornos psicóticos. Revelan una mejoría en el 48,6% de los casos, de los cuales presentan estabilidad a las 12 semanas de tratamiento en un 24,3%, siendo especialmente llamativa la mejoría en los casos de trastornos bipolares en fase depresiva, cuya mejoría había sido de un 88,9%, y estable para un 66,7% de los casos. Este estudio también tiene limitaciones al ser un estudio retrospectivo naturalístico, ya que no se pueden controlar muchas de las variables que se pueden interceder en los ensayos clínicos. Aunque, al ser de esta forma presenta la ventaja de poder realizar grupos con tamaño maestral mayor. En este estudio además, todos los pacientes



estaban tomando medicación, aunque no se realizaron cambios en ésta durante el tratamiento ni en las semanas posteriores. Como conclusión, López-Ibor et al., ofrecen nuevas alternativas en las que la administración de la EMTr podría resultar eficaz, cómo puede ser el trastorno bipolar.

Recientemente, Teng et al. (2017) realizan un meta-análisis sobre la eficacia de EMTr en sujetos con depresión mayor, en concreto de alta frecuencia y sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo. Se realizaron búsquedas en bases de datos medicas de ensayos controlados aleatorios, entre 1990 y 2016, que informan de los efectos terapéuticos de la EMTr de alta frecuencia para la depresión, llegando a incluir un total de 1754 sujetos (de los cuales, 1136 recibieron tratamiento y 618 una simulación). Se analizaron además, aquellos que recibieron 5, 10, 15 y 20 sesiones, teniendo como resultados tamaños medios significativos del efecto de 0.43, 0.60, 1.13 y 2.74, respectivamente. El tamaño del efecto medio máximo se obtuvo además en el grupo que recibió de 1200 a 1500 pulsos por día (alta frecuencia).

Por lo tanto, estos autores concluyen que el aumento de las sesiones de EMTr de alta frecuencia está asociado con una mayor eficacia de la técnica para reducir la gravedad de los síntomas de los pacientes deprimidos. Las limitaciones de este meta-análisis tendrían que ver con las diferencias de edad y los medicamentos tomados, así como los tamaños de la muestra (siendo en algunos casos muy reducida). Todos estos datos pueden confundir los efectos de la EMTr y contribuir a la heterogeneidad de este meta-análisis.

Brunoni et al. (2017) también llevaron a cabo una revisión y análisis sistemáticos sobre la eficacia de la EMTr para el tratamiento de los episodios depresivos mayores. Buscaron estudios clínicos aleatorizados y controlados que comparaban una intervención de EMTr con simulaciones, o con otro tipo del EMTr. Se excluyeron los ensayos que realizaban menos de 10 sesiones. Finalmente se incluyeron 80 estudios con un total de 4233 pacientes. Las intervenciones mas efectivas en cuanto a respuesta fueron en primer lugar las de baja frecuencia, en segundo lugar la bilateral, y por último, de alta frecuencia.





Esta clasificación relativa estimada de los tratamientos sugiere que la iniciación de la EMTr de baja frecuencia y bilateral podría ser la intervención más eficaz y aceptable entre todas las estrategias de EMTr. Sin embargo, cabe destacar que los autores advierten que muchos resultados resultan imprecisos y que fue costoso encontrar suficientes ensayos que comparasen la EMTr de baja frecuencia con la de alta frecuencia y bilateral. Estos autores resaltan como limitación principal la insuficiencia del cegamiento, que definen como una deficiencia metodológica bien conocida en los ensayos controlados de EMTr.

Finalmente Ziemann et al (2017), publican una reflexión y revisión titulada *“Treinta años de estimulación magnética transcraneal: ¿dónde estamos?”*. Para tratar de dar respuesta al panorama actual tras todos estos años de estudios, investigaciones y propuestas. Estos autores, son conscientes de que, a pesar de la tremenda popularidad de EMT como una técnica no invasiva para estimular el cerebro humano, varios objetivos siguen sin resolverse. Por lo que su revisión trata de, resaltando los 10 artículos citados con más frecuencia que se han publicado en 2014-2016, indicar las principales vías de desarrollo en la investigación con EMT. Concluyen, basándose sobre todo en los estudios de Pascual-Leone et al., que la EMTr puede emplearse como una herramienta terapéutica para tratar con eficacia los trastornos cerebrales. También, que los estudios controlados de esta técnica a gran escala como es el caso de O'Reardon et al (2007) o George et al (2010), resultaron en la aprobación por la FDA de EMTr de alta frecuencia de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda para el tratamiento de la depresión farmacorresistente.

### **Estudios/ Revisiones en contra:**

En una de las primeras revisiones conocidas, como la de Martin et al. (2003), los autores concluyen que “no se encuentran pruebas sólidas de beneficios derivados del uso de la estimulación magnética transcraneal para tratar la depresión”. En este estudio compararon EMT de alta frecuencia en la corteza prefrontal izquierda con terapia electroconvulsiva y no encontraron diferencias. Tampoco encontraron



diferencias comparando EMTr con EMT simulada excepto tras dos semanas con tratamiento bilateral (alta frecuencia en la izquierda y baja frecuencia en la derecha), a favor de la EMTr. En esta revisión se compararon 79 estudios, de los cuales finalmente analizaron 16, excluyendo el resto por motivos como la ausencia de asignación al azar de los pacientes tanto intervenidos como los del grupo de control.

Los autores encuentran que la principal dificultad para hacer una buena revisión, es que el tamaño de las muestras de los estudios generalmente es pequeño (muestras de entre 6 y 40 pacientes). También resaltan que los estudios se suelen presentar como doble ciego, sin embargo el profesional que aplica la técnica debe saber si el paciente pertenece al grupo de tratamiento o al de control. Proponen que en estos casos lo más lógico sería hacer el estudio simple ciego y que las evaluaciones se realizasen por asesores externos que hayan sido cegados, para que realmente se puedan asegurar de que las expectativas de los evaluadores que si conocen el grupo del paciente, no afecten sobre los resultados. En cuanto al método de evaluación, observaron diferencias en los resultados de la eficacia de EMTr según las escala de medición: entre la Hamilton Scale, que si reconoce un efecto positivo de EMTr, y el Inventario de Beck, dónde este efecto positivo desaparece. Martin et al, (2003) lo asocia a que hay mas subjetividad en una escala de evaluación que en un cuestionario auto-aplicado. Finalmente, concluyen: “En los estudios analizados en esta revisión, hay factores que podrían contribuir de manera incierta a errores en los resultados de los estudios: el bajo número de pacientes, la aplicación no estricta del doble ciego, y los métodos de evaluación” .

Loo et al. (2003), no sólo critican la eficacia de la técnica si no que además sugieren que “existe relación en la activación del área prefrontal derecha con estimulación magnética transcraneal y la inducción de ansiedad”, ya que tres sujetos de su estudio informaron de ansiedad repentina y fue un estudio novedoso al aplicarse de forma bilateral, en el hemisferio derecho también.

Hausmann et al. (2004) realizan un estudio para probar la eficacia de EMT sobre 41 pacientes que no estaban tomando medicación, pero que empezaron a



tomarla durante las sesiones y se mantuvieron durante el tratamiento de 10 días. Los dividieron aleatoriamente en grupos: el primero con EMTr unilateral: alta frecuencia sobre el cortex dorsolateral prefrontal izquierdo, otro con EMTr bilateral (lo mismo que lo anterior, sumando trenes de baja frecuencia sobre el hemisferio derecho) y finalmente el grupo de control, con EMTr simulada. Resultan interesantes los resultados de esta investigación ya que, encuentran una subida de puntuaciones en la escala de Hamilton para el grupo de control (el simulado), sin puntuaciones estadísticamente significativas para ninguno de los grupos. Una limitación muy importante que presenta este estudio es el inicio de la medicación simultáneo al tratamiento, lo que nos impide saber si las puntuaciones finales se deben a los efectos de la medicación o al tratamiento con EMTr.

Turnier-Shea et al. (2006), en su estudio comparan 2 grupos en función de la cantidad de sesiones recibidas de EMTr, el objetivo era averiguar si el numero de sesiones era una variable determinante en la eficacia de la EMTr como tratamiento para la depresión. El primer grupo recibió durante dos semanas 10 sesiones totales y el segundo grupo, 5 sesiones. Tras las dos semanas se mide si hay remisión con la escala de Hamilton y si encuentran mejoras en las puntuaciones de los dos grupos, sin embargo, no son estadísticamente significativas. Este estudio resulta interesante en tanto a que compara dos modelos temporales distintos de aplicación, entre los cuales no hay diferencias significativas, lo que sugiere que un tratamiento de EMTr menor que el diario puede ser una alternativa clínica útil.

Chen et al. (2017), llevan a cabo una importante revisión centrada en comparar los múltiples tratamientos para la depresión mayor: la terapia electroconvulsiva (TEC), la EMTr en la zona prefrontal bilateral, prefrontal derecha y prefrontal izquierda. Se realizó un meta-análisis para evaluar la eficacia y la aceptabilidad de estas cuatro modalidades de tratamiento. Sus resultados muestran que la TEC fue el tratamiento más eficaz con un 65% de mejora frente a un 25% para la EMTr prefrontal bilateral, un 8% para la EMTr prefrontal derecha y un 2% para la EMTr prefrontal izquierda. Sin embargo el tratamiento más tolerado fue la EMTr prefrontal derecha con un 52%,



frente al 17 y 18% para el prefrontal bilateral e izquierdo respectivamente y por último la TEC con una puntuación del 14%.

Por lo que Chien et al. concluyen que el TEC fue el método de tratamiento más eficaz pero menos tolerado, la EMTr en el córtex prefrontal derecho fue el tratamiento mejor tolerado, y sugieren que la EMTr prefrontal bilateral, parecía tener el equilibrio más favorable entre eficacia y aceptabilidad. Para esta revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de la literatura hasta mayo de 2016 y finalmente sólo entraron aquellos estudios que median la puntuación depresiva con la escala de Hamilton, MADRS o CGI, 25 en total. Se excluyeron además, aquellos artículos que no tenían asignación aleatoria y que no estaba clara el diagnóstico de depresión mayor en los sujetos. Así mismo, esta revisión solo se centra en la eficacia final, por lo que no puede hacer afirmaciones sobre resultados a mediano o a largo plazo.

En la revisión de Taylor et al (2017), se llevó a cabo un estudio con 81 sujetos durante 3 años. Las tasas de respuesta y remisión fueron para las puntuaciones obtenidas con el CGI: 50,9% Y 17,9% respectivamente. Para las puntuaciones medidas a través del QIDS-SR auto-elegido, las tasas de respuesta variaron a 29,4% y de remisión: 5,9%. Con PHQ-9, fueron del 39,2% y 15,7%. Las diferencias entre las tasas de mejora y remisión basadas en las puntuaciones de los tres test, no se saben explicar. La fuente más obvia de error podría ser el sesgo de los médicos o que las diferentes escalas pueden captar diferentes aspectos de la depresión.

Entre las limitaciones que presenta el estudio, éste no fue correctamente monitoreado, por lo que se encontraron con evaluaciones faltantes, y debido a que todos los sitios donde se realizó el estudio estaban ubicados en centros académicos, especializándose en el tratamiento de la depresión, los resultados pueden no ser generalizables para la práctica comunitaria.

Por otro lado, Razza et al. en 2018, llevan a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis centrado en la respuesta al placebo en la EMTr como tratamiento para la depresión. Los autores, llegan a la conclusión de que aunque varios estudios indican



que la respuesta al placebo es grande para la farmacoterapia antidepresiva, ningún meta-análisis actualizado ha cuantificado la magnitud de la respuesta placebo en EMTr simulada. Se realizaron búsquedas sobre estudios aleatorizados y controlados hasta 2017 que investigaran la eficacia de la EMTr en comparación con la estimulación simulada. 61 estudios entraron en sus parámetros, que sugerían a una respuesta al placebo grande, independientemente de la modalidad de intervención. Además, la respuesta al placebo “estaría directamente relacionada con la mejoría de la depresión del grupo activo, e inversamente relacionada con altos niveles de depresión resistente al tratamiento”. También encontraron un aumento de la respuesta al placebo a lo largo del tiempo, lo que podría deberse a la mejoría en los diseños de ensayos con EMTr, incluidos mejores métodos de simulación. “Dada la relación entre el año de publicación y la respuesta al placebo, existe evidencia de que los cambios metodológicos a lo largo del tiempo pueden haber evitado el desenmascaramiento y dar como resultado respuestas de placebo más grandes” (Razza et al. 2018).

Estos autores también encontraron entre las limitaciones para hacer una revisión eficaz un riesgo de sesgo, principalmente relacionado con problemas de cegamiento, lo que sucede en casi todos los estudios iniciales, por la necesidad de que el operador que administraba la técnica conociese el ángulo de las bobinas. Además, otra limitación que presentan es la heterogeneidad: muchos estudios incluían a pacientes con uno o más ensayos antidepresivos fallidos, que podrían en realidad tener diferentes perfiles de resistencia al tratamiento.

### **3. Conclusión:**

En octubre del 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EEUU, acepta la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) como un tratamiento eficaz, no invasivo, seguro e indoloro para los pacientes con depresión que no han respondido al menos a un antidepresivo. Esta técnica está probada para su uso en depresión resistente en la Unión Europea, Canadá, Australia y EE.UU (López-Ibor et al, 2010).



Tras la revisión de numerosos estudios, sí parece que hay una relación entre la EMTr y las mejoras en el trastorno depresivo mayor. Existe una numerosa lista de estudios (Pascual-Leone, 1996; Berman, 2000; Avery, 2003; Herrmann, 2006; Fitzgerald, 2006; Gross, 2007; O'Reardon, 2007; Kabar, 2010; Teng, 2017; Brunoni, 2017; Zietmann, 2017) en los que las puntuaciones de los pacientes depresivos sí han mejorado (en mayor o menor medida) tras la administración de esta técnica, por lo que afirman que la EMTr es una técnica que produce efectos antidepressivos con pocos efectos secundarios (Tamayo et al, 2011). Sin embargo, otros muchos estudios (Martin, 2003; Hausmann, 2004; Turnier-Shea, 2006; Chien, 2017; Taylor, 2017; Razza, 2018) muestran que no hay cambio en los niveles depresivos de los pacientes sometidos a la EMTr en sus ensayos, reclaman que no que no hay pruebas suficientemente sólidas o que los estudios presentan demasiadas limitaciones para concluir que esta técnica es efectiva como tratamiento para la depresión.

Aquellos autores que apoyan la eficacia de la técnica, en sus estudios exploran y comparan los métodos de aplicación en los que la técnica resulta más efectiva, y podemos concluir que hay una serie de variables a tener en cuenta para la efectividad de la técnica.

La técnica es efectiva como tratamiento para la depresión si se aplica EMT repetitiva (varios trenes de estímulos), descartando la EMT simple (que supondría una estimulación de pulso único y aislada) (Gershon, 2003; Ibricu, 2009).

En cuanto a la localización del área cerebral dónde se debe aplicar la EMTr, parece ser la corteza prefrontal dorsolateral izquierda la más explorada con altos índices de respuesta (Pascual-Leone, 1996; Kabar, 2010). Se investiga también sobre la corteza prefrontal derecha variando la frecuencia de la estimulación, que también descubre resultados positivos (Fitzgerald et al. 2003), llegando a la conclusión de que la localización para una aplicación de EMTr más eficaz sería sobre ambos hemisferios: "la bilateral", ya que atiende a más variaciones interpersonales en la estructura cerebral de cada individuo (Chien et al. 2017).



Refiriéndonos a la frecuencia, los niveles más altos de ésta (entre 5 y 20 Hz) parecen funcionar mejor para la corteza prefrontal izquierda (Tamayo et al. 2011), mientras que la baja frecuencia (alrededor de 1 Hz) daría mas resultados en el hemisferio derecho (Frieder et al. 2011). Para la EMTr bilateral se aplicarían ambas, alta frecuencia en el hemisferio izquierdo y baja frecuencia en el derecho.

En cuanto al tiempo en el que se debe recibir este tratamiento para que sea efectivo, la gran mayoría de estudios tienen una duración de 4 a 6 semanas con sesiones diarias o intercaladas. Parece tener mejores tasas de respuesta un mayor numero de sesiones, es decir, el numero de semanas de tratamiento está directamente relacionado con la mejora en las puntuaciones depresivas de los pacientes (Turnier-Shea et al. 2006). Aún así podemos encontrar en casi todos los estudios una tasa de respuesta mayor al finalizar el tratamiento, que la tasa de respuesta de mantenimiento (semanas después de terminar el estudio), lo que indica que la remisión de los síntomas depresivos no resultaría tan definitiva (López-Ibor, 2010; Taylor, 2017).

A pesar de todos estos avances que reclaman la eficacia de EMTr como tratamiento eficaz para la depresión y todos los estudios que nos han podido mostrar los mejores métodos de aplicación para lograrlo, es cierto que revisando la literatura científica encontramos muchos estudios, revisiones y meta-análisis que critican las investigaciones sobre esta técnica, considerando que no hay suficientes pruebas para considerarla realmente efectiva. Atendiendo a esta postura y también revisando las limitaciones de lo estudios que si apoyan su eficacia, podemos vislumbrar inconsistencias o limitaciones clave para cuestionar su relevancia.

Sin duda, la primera limitación importante es el número de pacientes. La gran mayoría de estudios están realizados sobre una muestra no mayor de 20-30 personas. Parece lógico que las muestras sean pequeñas dada la cantidad de tiempo que se precisa para estudios con un tratamiento completo, sin embargo, una muestra



pequeña supone que los resultados sean poco replicables a la población general (Martin et al. 2003).

El segundo problema importante que muestran los estudios con EMTr es el diseño “doble-ciego”. La gran mayoría de ensayos publicados, se califican de “doble-ciego” a pesar de que los responsables de administrar EMTr sobre los pacientes, conocían a que grupo pertenecían, ya que es necesario que los administradores lo conozcan para un correcto uso de la maquinaria (Razza et al, 2018). Además, en muchos de estos estudios, esos mismos administradores de la técnica y conocedores de los grupos, eran los posteriores evaluadores. Todo esto puede crear un sesgo importante a tener en cuenta a la hora de valorar los resultados de estos estudios.

Otro aspecto no controlado en la gran mayoría de los ensayos realizados es la toma de medicación por parte de los pacientes: en gran parte de éstos, los pacientes continuaban con su medicación y en otros tantos añadían medicación simultáneamente al tratamiento con EMTr (Teng et al. 2017). Lo que supone una limitación importante a la hora de esclarecer si las mejoras en la depresión de los pacientes se deben a la EMTr o a los fármacos administrados.

La gran mayoría de los estudios, no definen adecuadamente el grado de resistencia/refractoriedad a los medicamentos por parte de los pacientes a la hora de ser elegidos para el tratamiento (Tamayo et al, 2011). Lo que nos limita un poco a la hora de conocer de forma más detallada las características de la población depresiva sobre la que podría resultar útil EMTr como tratamiento.

Por último, encontramos una enorme discrepancia a la hora de elegir los instrumentos para evaluar los resultados de la técnica. Muchos estudios utilizan la escala Hamilton otros estudios aplican el cuestionarios auto-aplicados como el Inventario de Beck u otro tipo de escalas y cuestionarios (Berman, 2000; Turnier-Shea, 2006). También encontramos meta-análisis que se centran en investigar y comparar las formas de evaluación tras el tratamiento con EMTr, dando a conocer las diferencias





entre las puntuaciones de la misma muestra en un solo estudio en función del instrumento de evaluación utilizado (Taylor et al. 2017). Las diferencias entre las puntuaciones según la escala administrada, son notables y no se saben explicar.

En base a todo esto, podemos concluir que la EMTr presenta aparentes resultados positivos sobre pacientes con depresión, pero estos resultados no son absolutamente concluyentes debido a las numerosas limitaciones y el bajo control en los estudios. Así pues, hay una gran cantidad de posibles líneas de mejora para los futuros estudios. En primer lugar, sería recomendable aumentar el tamaño de las muestras (con una clara distinción de pacientes libres de fármacos y resistentes a los fármacos). Un ocultamiento de la asignación a cada grupo adecuada también sería importante. Dada la dificultad para cegar a los administradores de la técnica, si no se puede realizar satisfactoriamente, se deberían calificar como estudios de simple-ciego. Entonces, resultaría muy importante minimizar el riesgo del sesgo, asegurándose de que los evaluadores son externos y no conocen el grupo al que pertenecen los pacientes.

Debería existir un consenso en cuanto a los instrumentos de evaluación y añadir, dada la naturaleza subjetiva de la depresión, medidas de puntuaciones más objetivas como: reingresos, tiempo sin trabajar, altas en el hospital... junto a las escalas frecuentemente utilizadas, siendo más aconsejable el uso de cuestionarios auto-administrados. (Martin et al. 2003). Finalmente, sería aconsejable una mejor definición de las características de los pacientes con depresión mayor resistente cuando se incorporan a los ensayos, atendiendo a las variables del trastorno, el grado de resistencia a los fármacos... para poder conocer mejor los rasgos de la población sobre la que sería efectiva la EMTr.

Sería interesante investigar sobre la edad y su relación con la respuesta a la EMTr, ya que algunos autores sugieren que una edad menor parece ser un factor predictivo de respuesta positiva (López-Ibor, 2010). También sería importante continuar la investigación sobre las características del trastorno depresivo en relación



a la respuesta a EMTr. Ya hay algunos autores afirman que los individuos con una mayor duración de la enfermedad, presentarán una respuesta menor (Holtzheimer, 2004). Otros defienden que a mayor duración del episodio actual, menor respuesta (Lisanby et al., 2009) y también ha sido sugerido que a mayor cantidad de tratamientos fallados previos en el episodio actual, menor respuesta (Lisanby et al., 2009). Esta relación entre las características del trastorno y la eficacia de EMTr como tratamiento para la depresión, resulta no sólo interesante como posible línea de investigación futura, si no también importante, ya que existe la posibilidad de que la EMTr si funcione para algunos tipos de perfiles de depresión resistente y para otros no sea tan efectiva. En ese caso, la pregunta dejaría de ser tan general: si la EMTr es una técnica efectiva para tratar la depresión y se orientaría más hacia averiguar para que tipo perfil depresivo sí resulta eficaz de EMTr



## Bibliografía

1. Avery, D. H., Holtzheimer, P. E., Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., & Dunner, D. L. (2003). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological Psychiatry*, 59, 187-194.
2. Berman, R. M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A. P., Hoffman, R. E., Hu, X. S., Charney, D. S., & Boutros, N. N. (2000). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, 47, 332-337.
3. Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: A systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(2), 143-153.
4. Chen, J., Zhao, L., Liu, Y., Fan, S., & Xie, P. (2017). Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 320, 30-36.
5. Chouinard, P. A., Van Der Werf, Y. D., & Leonard, G. (2003). Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *Journal Neurophysiology*, 90, 1071-1083.
6. Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A., de Castella, A., Daskalakis, Z. J., Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1002-1008.
7. Fitzgerald, P. B., Benitez, J., de Castella, A., Daskalakis, Z. J., Brown, T. L., & Kulkarni, J. (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 88-94.
8. Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice*, 3, 383-93.
9. Frieder, P., Bentolila, S., Bronstein, R., Dorado, G., Fernández, L., Galeno, R., González, F., Guala, S., Handlarz, G., Marmen, M. (2011). *Actualización en Psicofarmacología*, 175-193.
10. Frye, R. E., Rotenberg, A., Ousley, M., Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *Journal of Child Neurology*, 23, 79-96.



11. George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X. B., Risch, S. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48, 962–970.
12. Gershon, A. A., Dannon, P. N., Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 835-845.
13. Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A., Fregni, F. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scand*, 116, 165-73.
14. Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O. T., Polak, D., Dannon, P. N. (2003). A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 53 (324–331).
15. Hausmann, A., Kemmler, G., Walpoth, M., Mechtcheriakov, S., Kramer-Reinstadler, K., Lechner, T. (2004). No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single center, randomized, double blind, sham controlled “add on” trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(2), 320-2.
16. Herrmann, L.L., Ebmeier, K.P. (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*, 67-1870.
17. Holtzheimer, P. E., Avery, D., Schlaepfer, T. E. (2004). Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *British Journal of Psychiatry*, 184, 541-542.
18. Ibiricu, M.A., Morales, G. (2009). Estimulación magnética transcraneal. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32, 105-113.
19. Kabar, M. (2010). Neuromodulación y la estimulación magnética transcraneal: un nuevo paradigma en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 73 (1).
20. Kobayashi, M., Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology*, 2, 145-56.
21. Loo, C. K., Mitchell, P. B., Croker, V. M., Malhi, G. S., Wen, W., Gandevia, S. C. (2003). Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med*, 33(1), 33-40.
22. López, J. A. F. (2004). Estimulación magnética transcraneal: su uso actual en neuropsiquiatría. *MedUNAB*, 7(20).



23. López-Ibor Aliño, J. J., Pastrana Jiménez, J. I., Flores, S. C., López-Ibor Alcocer, M. I. (2010). Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en depresión. Estudio naturalístico. *Actas Españolas De Psiquiatría*, 38(2), 87-93.
24. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., Pascual-Leone, A. (2000). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 5, 111-800.
25. Martin, J., Barbanoj, M., Schaefer, T., Clos, S., Pérez, V., Kulisevsky, J. (2003). Estimulación magnética transcraneal para el tratamiento de la depresión, (Revisión Cochrane traducida). *The Cochrane Library: Oxford*.
26. Mi, Z., Biswas, K., Fairchild, J. K., Davis-Karim, A., Phibbs, C. S., Forman, S. D., McNerney, M. W. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depression (TRMD) Veteran patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18(1), 409.
27. O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62(11), 1208.
28. Pascual-Leone, A., Tormos-Muñoz, J. M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Revista de Neurología*, 46(1), S3-10.
29. Razza, L. B., Moffa, A. H., Moreno, M. L., Carvalho, A. F., Padberg, F., Fregni, F., Brunoni, A. R. (2018). A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 81, 105-113.
30. Schlaepfer, T. E., Kosel, M., Nemeroff, C. B. (2003). Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Affective Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28, 201-205.
31. Taylor, S. F., Bhati, M. T., Dubin, M. J., Hawkins, J. M., Lisanby, S. H., Morales, O., Wright, J. (2017). A naturalistic, multi-site study of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for depression. *Journal Of Affective Disorders*, 208, 284-290.
32. Tamayo, J. M., Rosales-Barrera, J. I., Villaseñor-Bayardo, S. J., Rojas-Malpica, C. (2011). Revisión de la literatura médica sobre el manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud mental*, 34(3), 257-266.

33. Teng, S., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., He, B., Mu, Q. (2017). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. *European Psychiatry*, 41, 75-84.
34. Turnier-Shea, Y., Bruno, R., Pridmore, S. (2006). Daily and spaced treatment with transcranial magnetic stimulation. *Aust NZ J Psychiatry*, 40, 759-63.
35. Wagner, T., Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review Biomedical Engineering*, 9, 527-65.
36. Walsh, V., Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 73-9.
37. Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 108, 1-16.
38. Wassermann, E. M., Lisanby S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1367-1377.
39. Ziemann, U. (2017). Thirty years of transcranial magnetic stimulation: Where do we stand?. *Experimental Brain Research*, 235(4), 973-984.

