

Estimulación Magnética Transcraneal como estrategia de intervención en niños y adolescentes con Trastorno del Espectro Autista: una revisión sistemática

Estimulação Magnética Transcraniana como estratégia de intervenção em crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro do Autismo: uma revisão sistemática
Stimulation magnétique transcrânienne comme stratégie d'intervention chez les enfants et adolescents atteints de troubles du spectre autistique: une revue systématique
Transcranial Magnetic Stimulation intervention in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder: a systematic review

Elisa E. Ortiz-Cruz ¹, Anaid J. Vera-Romero ¹, M. Rosario García-Juárez ¹,
Fructuoso Ayala-Guerrero ², Jorge Bernal-Hernández ¹

1. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México.

2. Facultad de Psicología, UNAM, México.

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una afección del neurodesarrollo en el que se han identificado deficiencias en el uso de las habilidades de la comunicación social, acompañada de un patrón de conductas rígidas o estereotipadas. Para su tratamiento se han implementado diversas intervenciones farmacológicas, cognitivas, conductuales y, más recientemente, neuromoduladoras, entre éstas, se encuentra la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). Dicha técnica promueve mecanismos de plasticidad neuronal a través de la generación de campos magnéticos aplicados sobre el cuero cabelludo del paciente. El propósito de la presente revisión fue proponer un protocolo de evaluación y estimulación a partir de la EMT aplicable a población infantil con TEA. Se realizó una búsqueda sistemática de artículos originales publicados desde el año 2010 que emplearan EMT en poblaciones de niños y adolescentes con diagnóstico de TEA. En esta búsqueda se identificaron 16 referencias que abordan este conjunto de temas. Se identificó que la técnica más empleada fue la EMT repetitiva (EMTr), principalmente en su variante de baja frecuencia y que la principal forma de evaluar su eficacia fue mediante el uso de Potenciales Relacionados con Eventos (PREs), a partir de paradigmas oddball e inventarios conductuales de autoreporte. Se reportó mejoría en la irritabilidad, hiperactividad, aislamiento social, conductas estereotipadas y compulsivas, así como menores errores de omisión en los paradigmas empleados. Asimismo, se reportaron cambios en la amplitud y latencia de los PRE P100, N100, N200, P200, P300 y ERN, mejor conectividad funcional cerebral y mejores respuestas simpáticas-parasimpáticas posteriores a los periodos de intervención con EMT, todo esto en ausencia de efectos adversos significativos y/o permanentes asociadas a su uso.

Palabras clave: estimulación magnética transcraneal, Trastorno del Espectro Autista, niños, adolescentes.

Resumo

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento em que são identificadas dificuldades no uso das habilidades de comunicação social, acompanhadas por um padrão de comportamentos rígidos ou estereotipados. Para o seu tratamento, várias intervenções farmacológicas, cognitivas, comportamentais e, mais recentemente, neuromodulatórias têm sido implementadas, incluindo como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Essa técnica promove mecanismos de plasticidade neuronal por meio da geração de campos magnéticos aplicados no couro cabeludo do paciente. Assim, o objetivo dessa revisão foi propor um protocolo de avaliação e estimulação de EMT aplicável a crianças com TEA. Uma revisão sistemática foi realizada para artigos originais publicados desde 2010 que usaram EMT em crianças e adolescentes com diagnóstico de TEA. Nessa busca foram identificados 16 artigos que abordam esse conjunto de tópicos. Identificou-se que a técnica mais utilizada foi a EMT repetitiva (rEMT), principalmente, devido sua variante de baixa frequência; além disso, a principal forma de avaliar sua eficácia foi por meio do uso de Potenciais Relacionados a Eventos (PREs), baseados em oddball e inventários comportamentais de autorrelato. Foi observado uma melhoria na irritabilidade, hiperatividade, isolamento social, comportamentos estereotipados e compulsivos, bem como menos erros de omissão nos paradigmas utilizados. Da mesma forma, foram encontradas alterações na amplitude e latência de PRE P100, N100, N200, P200, P300 e ERN com melhor conectividade funcional do cérebro e maiores respostas simpáticas-parassimpáticas após o período de intervenção com EMT, tudo isso na ausência de efeitos significativos e/ou efeitos adversos permanentes associados ao seu uso.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana, Transtorno do Espectro do Autismo, crianças, adolescentes..

Artículo recibido: 15/10/2020; Artículo revisado: 30/03/2021; Artículo aceptado: 26/04/2021.

Toda correspondencia relacionada con este artículo debe ser enviada a Jorge Bernal-Hernández, Av. de los Barrios S/N, colonia Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, C.P. 54090, México.

E-mail: jbernal@unam.mx

DOI:10.5579/rml.2021.0672

Résumé

Le trouble du spectre autistique (TSA) est une affection neurodéveloppementale dans laquelle des déficiences ont été identifiées dans l'utilisation des compétences de communication sociale, accompagnées d'un schéma de comportements rigides ou stéréotypés. Pour son traitement, diverses interventions pharmacologiques, cognitives, comportementales et, plus récemment, neuromodulatrices ont été mises en œuvre, dont la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Cette technique favorise les mécanismes de plasticité neuronale grâce à la génération de champs magnétiques appliqués sur le cuir chevelu du patient. Le but de cette revue était de proposer un protocole d'évaluation et de stimulation à partir de TMS applicable aux enfants atteints de TSA. Une recherche systématique a été menée pour trouver des articles originaux publiés depuis 2010 utilisant la TMS dans des populations d'enfants et d'adolescents diagnostiqués avec un TSA. Dans cette recherche, 16 références ont été identifiées qui abordent cet ensemble de sujets. Il a été identifié que la technique la plus largement utilisée était la TMS répétitive (rTMS), principalement dans sa variante basse fréquence, et que le principal moyen d'évaluer son efficacité était l'utilisation de potentiels liés aux événements (PRE), basés sur des e-paradigmes, inventaires comportementaux autodéclarés. Une amélioration a été signalée dans l'irritabilité, l'hyperactivité, l'isolement social, les comportements stéréotypés et compulsifs, ainsi que moins d'erreurs d'omission dans les paradigmes utilisés. De même, des changements ont été rapportés dans l'amplitude et la latence des PRE P100, N100, N200, P200, P300 et ERN, une meilleure connectivité cérébrale fonctionnelle et de meilleures réponses sympathico-parasympathiques après les périodes d'intervention avec TMS, tout cela en l'absence d'effets significatifs et / ou événements indésirables permanents associés à son utilisation.

Mots clés: stimulation magnétique transcrânienne, trouble du spectre autistique, enfants, adolescents.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with deficiencies in social communication skills, accompanied by a pattern of rigid behaviors. Different treatments have been implemented, since pharmacological, cognitive, clinical, behavioral, and neuromodulatory interventions. Among the latter is the Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), a technique that improves the neuronal plasticity mechanisms through the generation of magnetic fields applied on the scalp. To identify the application of this treatment in ASD children and adolescents, between 6 and 19 years of age, we carried out a systematic search for original articles published from 2010 to 2020. We found out a wide use of the repetitive TMS (rTMS), mainly on low-frequency stimulation, and Event-Related Potentials (PRE) based on oddball paradigms and behavioral scales has been the best way to evaluate the TMS effects. This review aimed was to propose an effective evaluation and stimulation protocol applicable to the child population with ASD. Improvement is reported in irritability, hyperactivity, social isolation, stereotyped and compulsive behaviors, as well as fewer errors of omission in the paradigms used. Likewise, changes in the amplitude and latency of ERP like P100, N100, N200, P200, P300 and ERN are reported. Also, better functional brain connectivity and sympathetic-parasympathetic responses after intervention periods with TMS, all this in the absence of significant and/or permanent adverse effects associated with their use.

Key words: transcranial magnetic stimulation, Autism Spectrum Disorder, children, adolescents.

1. INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se considera parte de los trastornos del neurodesarrollo. Su etiología incluye una combinación de condiciones genéticas y ambientales que conducen desde las primeras etapas de maduración cerebral a una modificación estructural y funcional sobre la organización de los circuitos neuronales, que afecta el desarrollo de las habilidades cognitivas y el establecimiento de conductas adaptativas (Veenstra-VanderWeele & Blakely, 2012).

Aunque existe heterogeneidad conductual y cognitiva en la población con TEA, se han identificado como déficits principales deficiencias en la cognición social incluyendo respuestas de retribución social disminuidas, dificultades en la interacción y fallas en el reconocimiento de las emociones e intenciones de otros (APA, 2013).

Actualmente, es posible detectar desde los 12 meses de edad la existencia de estilos de procesamiento de la información diferentes al comparar población con TEA y normotípica, que conducen a la expresión de las características clínicas de este trastorno (Pierce et al., 2019). Tal es el caso de la coherencia central débil en donde existe la tendencia a analizar los elementos constitutivos del ambiente de manera separada, en vez de percibirlos como partes de un todo integrado. Este estilo de percepción daría cuenta de un foco atencional limitado durante la interacción social y de la expresión en las conductas repetitivas y estereotipadas (Booth & Happé, 2018).

Por otra parte, se ha reportado que los individuos con TEA presentan una deficiencia en la teoría de la mente o habilidades de mentalización, caracterizada por la dificultad para inferir estados mentales en las demás personas, que permiten actuar en consecuencia a esas suposiciones. De modo que, el rezago de estas habilidades estaría explicando las fallas en el uso de habilidades sociales (Barnes & Baron-Cohen, 2011).

También se ha hablado de un trastorno disejecutivo, en donde una de las funciones comprometidas es la memoria de trabajo, lo que compromete la coordinación de diversos subprocesos para llevar a cabo la interacción con los demás y organizar las actividades de la vida diaria (Ameis et al., 2017; Martos-Pérez & Paula-Pérez, 2011).

Se ha propuesto que estos patrones de procesamiento son resultado de un desarrollo cerebral atípico, particularmente en la microestructura neuronal, que podrían explicar las deficiencias cognitivas y conductuales de los pacientes con TEA. Entre las anomalías neuroanatómicas, diversos trabajos (Casanova et al., 2015; Baruth et al. 2010, Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014) reseñan las alteraciones en la formación de minicolumnas, en donde la comunicación de las diadas célula piramidal-interneurona se dificulta durante la corticogénesis y podría ser la causa de alteraciones funcionales excitación-inhibición neuronal, que se han observado en el TEA. Comparadas con personas normales, los pacientes TEA presentan estrechamiento significativo de las minicolumnas con un decremento más grande en el compartimento del espacio

periférico del neuropilo (EPN) (Baruth et al., 2010; Courchesne et al., 2019; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014). Estos cambios neuronales se han atribuido a un conjunto de 73 a 98 genes candidatos asociados al TEA (Courchesne et al., 2020; Courchesne et al., 2019), el 68% de ellos se expresan durante los primeros dos trimestres de gestación y se relacionan con un incremento exacerbado de la proliferación neuronal pero acompañada de una baja migración y diferenciación celular comparada con el desarrollo normotípico. Mientras que a partir del tercer trimestre gestacional y en la etapa posnatal sólo el 23% de estos genes reduce los procesos de sinaptogénesis y de maduración cerebral (Courchesne et al., 2020).

De forma similar, se ha observado una reducción significativa en el tamaño del pericarion de las células piramidales que serviría para favorecer la conectividad cerebral de proyecciones cortico-corticales cortas a expensas de las conexiones largas. El EPN posibilita la inhibición lateral o circundante, por lo que, su reducción repercute en una anomalía en la inhibición lateral cortical. Se piensa que la conjunción de este déficit inhibitorio de las minicolumnas y las heterotopías de la materia gris puede explicar los déficits cognitivos y la actividad epileptógena observada en el TEA. Así mismo, el déficit inhibitorio que podrían presentar las minicolumnas señala la posibilidad de que al menos una parte de la sintomatología que muestran las personas con TEA se deba a un inadecuado funcionamiento de los circuitos gabaérgicos (Baruth et al., 2010; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014).

En efecto, las investigaciones sugieren que existe una alteración de transmisión gabaérgica en el autismo, lo que afecta la regulación de la excitabilidad neuronal. El GABA tiene una función inhibitoria en el adulto, pero en la etapa embrionaria y durante el periodo perinatal actúa como excitador. Estudios en humanos, han encontrado en el TEA una reducción de expresión de receptores gabaérgicos, así como de las enzimas que sintetizan este neurotransmisor (Oberman et al., 2014).

Se ha señalado un papel importante del glutamato como indicador de inmadurez cerebral en los trastornos del neurodesarrollo, incluido el autismo; ya que, en el recién nacido el exceso de receptores NMDA glutamatérgicos y la reducción en la recaptura de este neurotransmisor contribuyen al incremento de actividad excitatoria, especialmente en el lóbulo frontal, la corteza cingulada, los lóbulos temporales y occipitales (Hameed et al., 2017; Port et al., 2019).

Cuando existe una falla de las interneuronas GABA en cortezas prefrontales y temporales, se ve modificado el balance excitatorio/inhibitorio, lo que refleja el desbalance glutamato/GABA (Port et al., 2019; Wang et al., 2013), este desajuste entre circuitos corticales excitatorios e inhibitorios conlleva a una alta prevalencia de crisis epilépticas (Oberman et al., 2014). Los estudios clínicos electrofisiológicos en estado de reposo han encontrado que el 20% de los individuos con TEA presentan descargas epileptiformes que pueden coincidir con antecedentes de convulsiones; también durante el sueño suelen presentarse frecuentemente, en un 60% de los casos, anomalías epileptiformes sin tener historia clínica de crisis convulsivas (Wang et al., 2013).

Adicionalmente, se ha observado que los pacientes con TEA presentan en estado de reposo un exceso de oscilaciones de baja frecuencia, especialmente actividad *delta*

sobre regiones parietales y actividad *theta* sobre las regiones frontales. Aunado a lo anterior, las alteraciones en los circuitos gabaérgicos inhibitorios en los TEA va acompañada por una disminución del gradiente anteroposterior de *alfa* occipital (Wang et al., 2013). La frecuencia alfa se ha asociado con estados de reposo y con la inhibición activa de estimulación externa para favorecer los procesos mentales internos, como la memoria de trabajo o la creatividad (Prent & Smit, 2020). Esta observación resulta importante, puesto que en los grupos con TEA, independientemente del grado de severidad, se ha identificado un perfil caracterizado por deficiencias en la flexibilidad cognitiva, la planificación y la memoria de trabajo (Craig et al., 2016).

La importancia del adecuado funcionamiento de los circuitos gabaérgicos también ha quedado de manifiesto en los estudios que muestran que el funcionamiento cognitivo de orden superior, como lo son las funciones ejecutivas, dependen de las oscilaciones de las redes neuronales en la banda *gamma* (Lewis et al., 2005). Un adecuado funcionamiento de las interneuronas gabaérgicas de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) contribuye a la sincronización de las neuronas piramidales que apoyan el funcionamiento ejecutivo. En tanto que, una neurotransmisión gabaérgica defectuosa en estas neuronas se podría relacionar con una alteración en la actividad *gamma* y en la memoria de trabajo de pacientes esquizofrénicos y con TEA, ya que en ambas patologías se presentan alteraciones similares en el procesamiento ejecutivo (Farzan et al., 2012).

Tomando en cuenta los mecanismos neuronales implicados en el TEA, se ha propuesto a la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) como una técnica de neuromodulación no invasiva que podría ayudar en la recuperación de tales alteraciones funcionales. Por medio de la generación de campos magnéticos extracraneales rápidamente cambiantes, la EMT produce corrientes eléctricas intracraneales suficientes para despolarizar una pequeña población de neuronas, excitando los circuitos neuronales (Oberman et al., 2015; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014) de manera on-line, modificando los umbrales de excitación, y off-line, al alterar la excitabilidad neuronal a largo-plazo (Wagner et al., 2009).

Los protocolos de EMT pueden implementarse en pulsos únicos, pulsos pareados o en trenes de pulsos repetidos, los cuales resultan ser intervenciones seguras para niños, adolescentes y adultos si se siguen los procedimientos estandarizados (Oberman et al., 2015). Una EMT de pulso simple se usa típicamente para estudiar la fisiología cortical y para estimar el umbral de excitabilidad de la corteza motora, suficiente para generar como respuesta el movimiento de los músculos interdorsales de la mano. Una vez estimado este parámetro, se establece la intensidad de los pulsos para el protocolo de intervención, este valor dependerá del diseño de estimulación, en el caso de los pulsos que se aplican de manera repetitiva en frecuencias que van entre 0.1 y 25 Hz, suelen establecerse valores del 85% al 120% del umbral motor (Ziemann et al., 2008); mientras que en la estimulación intermitente se sugieren valores a partir del 70% (Fried et al., 2019).

En el caso de adolescentes y niños, frecuentemente se trabaja con una intensidad del 90%, aunque algunos estudios han utilizado porcentajes mayores o menores (Tabla 2). Uno de los protocolos usados en el tratamiento del TEA ha

sido la estimulación intermitente, específicamente el protocolo llamado Theta Burst (TB). Este tipo de actividad está basada en el ritmo theta que ocurre en el hipocampo, consiste en ráfagas de alta frecuencia (3 pulsos a 50 Hz, a intervalos de 200 ms). El tiempo de aplicación de los pulsos determinará los cambios observados en la excitabilidad; se ha encontrado que los TB repetitivos que se aplican por 2 segundos con pausas de 8 segundos promueven la excitabilidad cortical, mientras que los TB continuos durante 40 segundos sin pausas provoca depresión a largo plazo (Klomjai et al., 2015).

Los protocolos de Estimulación Magnética Transcranial repetitiva (EMTr) han sido uno de los métodos más usados en la práctica clínica para el tratamiento de varias alteraciones como la ansiedad, la depresión o el estrés postraumático, basado en la hipótesis de modificación de los mecanismos de potenciación o depresión a largo plazo. El protocolo de estimulación consiste en la aplicación de trenes de pulsos constantes separados por un tiempo inter-estímulo.

Por otra parte, se ha documentado que frecuencias bajas (<1 Hz), tienen un efecto inhibitorio a corto tiempo (60 minutos) y presentan efectos de depresión a largo plazo conforme se aumenta el número de sesiones de estimulación. En tanto que, los pulsos mayores a 5 Hz muestran un efecto excitatorio más duradero, ya que se han observado efectos durante 90 minutos posteriores a una sola sesión de estimulación (Baruth et al., 2010; Klomjai et al., 2015; Oberman et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018).

El estudio de los mecanismos celulares y moleculares por medio de los cuales la EMTr produce sus efectos terapéuticos, ha revelado que mediante este tipo de estimulación se activan ciertos genes de expresión temprana que están involucrados en la respuesta inicial al daño cerebral, induciendo un proceso de neuroplasticidad. La EMTr interfiere con la apoptosis e induce la producción de energía mitocondrial favoreciendo el balance oxidativo intraneuronal dentro del tejido cerebral. Estas acciones modifican la regulación y actividad de determinados factores de transcripción asociados con la apoptosis (Chervyakov et al., 2015; Hwang et al., 2015).

La mayoría de los protocolos de EMTr utilizados con individuos con autismo, en edades comprendidas entre los 8 a 26 años de edad, estimulan con bajas frecuencias de 1 Hz, sobre áreas cerebrales como la CPFDL bilateral. Se considera que este tipo de estimulación tiene un efecto inhibitorio en la corteza cerebral, por lo que, se tiene la hipótesis de que la EMTr lenta incrementa la activación de circuitos inhibitorios (Casanova et al., 2015).

Distintas investigaciones han mostrado que sesiones en las que se apliquen más de 100 pulsos por sesión sobre la CPFDL durante dos semanas, tiene un efecto en la reducción de los síntomas reportados en los cuestionarios clínicos sobre estrés social y un aumento en la flexibilidad mental del paciente para imaginarse como actor de situaciones aún no experimentadas (Baruth et al., 2010).

Se ha identificado también la modificación del desempeño cognitivo y de los marcadores electrofisiológicos, como los potenciales relacionados con eventos (PREs) o la actividad electroencefalográfica (EEG), a partir de la semana 12 de intervención llevando una sesión por semana con EMTr focalizada sobre la CPFDL. Este paradigma reduce la

cantidad de errores por comisión en las tareas oddball atencionales y en los PREs los componentes exógenos tempranos, asociados al análisis primario visual, se reducen en amplitud para los estímulos diana (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014), en tanto que, los componentes endógenos como la onda P300 son más largos para estímulos diana respecto a los estímulos distractores (Sokhadze et al., 2018).

Adicionalmente los estudios espectrales del EEG durante las tareas atencionales oddball se acompañan de una reducción de la banda gamma, indicando regulación de los circuitos gabaérgicos (Baruth et al., 2010).

Dado lo anterior, el objetivo de esta revisión es examinar el uso que se le ha dado a la EMT como intervención en el tratamiento de TEA en niños y adolescentes, identificando aquellos protocolos de estimulación aplicados, los dominios evaluados y los instrumentos empleados para su medición, así como los resultados y probables beneficios encontrados. Intentando con esto, plantear una propuesta que englobe los aspectos más importantes a considerar durante los protocolos de evaluación e intervención con EMT en esta población específica.

2. MÉTODO

2.1 Revisión de la literatura y criterios de inclusión

Para cumplir con el objetivo propuesto se plantearon las siguientes condiciones para los artículos a incluir: 1) que hubieran empleado la técnica de EMT como intervención 2) en población infantil y/o adolescente 3) con diagnóstico de TEA, para lo cual se identificaron los posibles términos equivalentes. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus utilizando las siguientes palabras clave: "TMS" o "Transcranial Magnetic Stimulation" o "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation" y "Children" o "pediatric population" y "Autism" o "Autism Spectrum disorder" o "Autistic" o "Asperger Syndrome" o "Asperger", contenidas en el título, el resumen o el desarrollo del artículo.

La búsqueda se limitó a los materiales publicados o pendientes de publicación a partir del año 2010, en inglés o español y no fueron incluidas otras publicaciones como artículos de revisión, libros, capítulos de libros, estudios de caso y otras publicaciones hechas en anuarios o libros de resúmenes de congresos.

En virtud de que existe una tendencia a la unión de las poblaciones de niños y adolescentes en los protocolos de investigación en el campo del TEA, se seleccionaron todos aquellos artículos que incluyeran una población de entre 6 y 19 años, teniendo en cuenta que no existe un consenso universal que delimite las edades comprendidas para la infancia y la adolescencia. Algunos institutos nacionales de salud categorizan como niños a todos los participantes menores de 18 años (Casanova et al., 2020), otros consideran como niños a los individuos entre los 6 y 11 años de edad (Papalia et al., 2009) y otros más categorizan el comienzo de la adolescencia entre 10 y 11 años y su finalización a los 19 años (OMS, 2020; Papalia et al., 2009).

Se excluyeron todas aquellas referencias con participantes en otro rango de edad, que no establecieran la

proporción de participantes, niños y/o adolescentes versus adultos, en los distintos rangos de edad utilizados, no emplearan mediciones cuantitativas para la evaluación de la eficacia del tratamiento o no reportaban la metodología del estudio.

2.2 Diseño y análisis

Se trata de un estudio documental y del estado del arte sobre el uso de protocolos de EMT como estrategia de intervención en niños y adolescentes con diagnóstico TEA. La exploración de las referencias se realizó en 4 etapas planteadas con la finalidad de elaborar una revisión sistemática y organizada de la literatura relacionada y disponible.

Primero, se realizó una búsqueda de todas las referencias disponibles a partir de las palabras clave en las bases de datos establecidas y se eliminaron todas aquellas que se encontraran duplicadas. A partir de estas referencias se realizó una primera revisión rápida de los títulos, resúmenes, palabras clave y tipo de material, buscando mantener sólo artículos que cumplieran los criterios de inclusión. De forma paralela, se identificaron otros trabajos de revisión, capítulos de libro y libros que abordaban esta u otras técnicas de neuroestimulación afines, para reseñar su uso y potencial terapéutico e identificar entre sus referencias otras publicaciones útiles a los fines de esta revisión. Por último, se realizó un análisis detallado del contenido de los artículos obtenidos a partir de las etapas anteriores, buscando seleccionar solo aquellos que cumplieran con los criterios establecidos para esta revisión.

3. RESULTADOS

A partir de la búsqueda en las bases de datos se encontraron cinco referencias en ScienceDirect, 107 en Scopus y 692 en PubMed, al eliminar los casos duplicados se obtuvieron un total de 799 referencias para una primera revisión. Durante esta primera fase se eliminaron 774 referencias que no cumplían con los criterios establecidos y se identificaron 7 artículos adicionales a partir de la revisión de materiales relacionados.

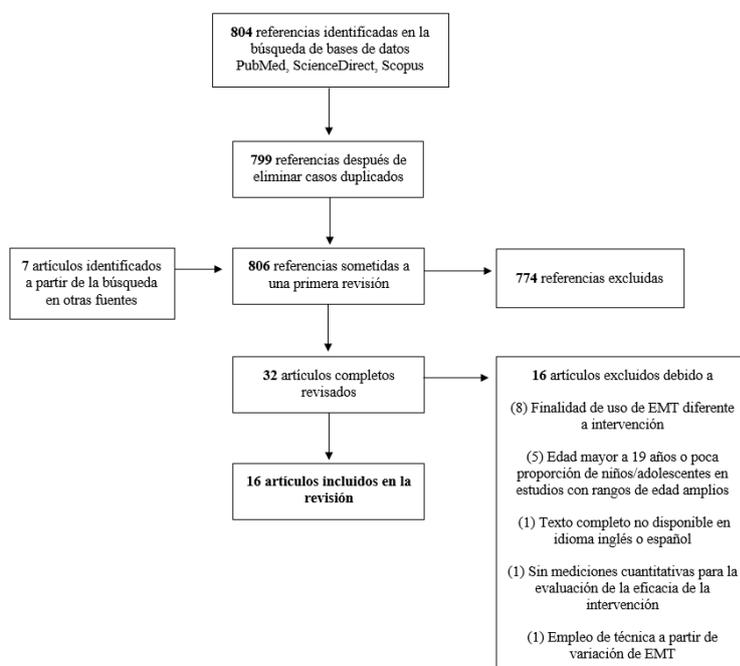
Posterior a esto, se obtuvieron un total de 32 artículos para su revisión detallada, a partir de la cual se eliminaron 16 artículos en los que no se encontró el texto completo disponible en inglés, no se incluían mediciones que permitieran evaluar la eficacia de la intervención, se empleó la técnica de EMT pico Tesla (esto debido a que se requiere de la implementación de un equipo especial), el uso de la EMT se plantea con una finalidad diferente a la intervención (principalmente como propuesta de biomarcador para el diagnóstico de TEA), la edad de inicio de la población empleada era mayor a 19 años o se incluía un rango amplio de edades en la población (ej. 17 a 36 años) y no se establecía el número de participantes por edad o se brindaba únicamente la edad media, esto debido a que los resultados encontrados podrían estar sesgados a reflejar el comportamiento en adultos y no representar de manera confiable lo esperado en el grupo de los adolescentes incluidos.

Al final, se incluyen 16 artículos que cumplen con todos los criterios planteados para esta revisión: uso de EMT como intervención en niños/adolescentes de entre 6 y 19 años,

con diagnóstico de TEA. Es importante mencionar que durante la revisión de la literatura no se identificó ninguna referencia que haya realizado una revisión sistemática y específica sobre el uso de EMT como intervención en pacientes con TEA (Figura 1).

Figura 1

Proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.



3.1 Muestras y participantes

En la tabla 1, se describen las variables consideradas para la conformación de las muestras de cada estudio, iniciando con el subtipo de autismo, criterios de exclusión, uso de grupos comparativos, criterios diagnósticos e instrumentos de evaluación. Con respecto a las características de las muestras analizadas en los estudios, la proporción general de participantes del sexo masculino y femenino fue de 80:20%, respectivamente; datos que concuerdan con lo reportado por la literatura (APA, 2013).

Por otra parte, la mayoría de las investigaciones analizadas se centran en el estudio de pacientes con autismo de alto funcionamiento (AAF) dentro del TEA (Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2014; Casanova et al., 2020; Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018; Sokhadze et al., 2017; Wang et al., 2016). El término AAF se utiliza para identificar a personas que fueron diagnosticadas con TEA o Trastorno del Neurodesarrollo no especificado, caracterizadas por habilidades cognitivas dentro del promedio y con un coeficiente intelectual (CI) regularmente mayor a 70 (de Giambattista et al., 2019), aunque este término no se emplea de manera formal en el DSM-5.

Regularmente, el AAF ha sido confundido con el Síndrome de Asperger cuyo diagnóstico implica al menos dos síntomas de alteraciones en la interacción social, un síntoma

Tabla 1.
Características de las muestras, criterios e instrumentos utilizados.

Autores	Tipo de autismo	Criterios de exclusión	Grupo comparativo	Criterios diagnósticos	Instrumentos de evaluación
Casanova et al., 2012	Autismo alto funcionamiento= 41 Asperger = 4	No reportados	Tratamiento= 25 Lista de espera= 20	DSM-IV-TR ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised) WISC-IV/WASI (Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition/ Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence)	ABC (Aberrant Behavior Checklist) SRS (Social Responsiveness Scale) PREs oddball
Sokhadze et al., 2012	Autismo=36 Asperger= 4	Participantes con antecedentes de crisis. Alteraciones significativas para ver o escuchar. Anormalidades cerebrales o trastornos genéticos identificados.	Tratamiento=20 Lista de espera=20	DSM-IV ADI-R WISC o WASI	PREs oddball
Sokhadze et al., 2014a	Autismo alto funcionamiento= 50 Asperger =4	Participantes con antecedentes de crisis. Alteraciones significativas para ver o escuchar. Anormalidades cerebrales o trastornos genéticos identificados.	Tratamiento= 27 Lista espera= 27	DSM-IV-TR ADI-R WISC-IV/ WASI	ABC SRS RBS-R (Repetitive Behavior Scale) PREs oddball
Casanova et al., 2014	Alto funcionamiento= 16	No reportados	No	DSM-IV-TR ADI-R WISC-IV	ABC RBS ECG
Sokhadze et al., 2014b	Autismo alto funcionamiento= 38 Asperger= 4	Participantes con antecedentes de crisis. Alteraciones significativas para ver o escuchar. Anormalidades cerebrales o trastornos genéticos identificados.	Tratamiento = 20 Lista de espera = 22	DSM-IV-TR ADI-R WISC-IV/ WASI	PREs oddball
Panerai et al., 2014	Autismo asociado a discapacidad intelectual de severa-profunda	EEG anormal. Antecedentes de crisis. Anormalidades en RM. Umbral motor de reposo imposible de identificar. Conductas autolesivas, movimientos corporales estereotipados severos, problemas conductuales severos. Tratamiento farmacológico en curso.	No	DSM-IV-TR CARS (Childhood Autism Rating Scale)	VABS (Vineland Adaptive Behavior Scale) PEP-R (Psychoeducational Profile–Revised scale)

(Continuación de la Tabla 1)

Wang et al., 2016	Autismo alto funcionamiento (CI>80) =20 Autismo bajo funcionamiento (CI: 65-79) =10	No reportados	No	DSM-IV-TR ADI-R	ABC RBS-R ECG
Sokhadze et al., 2016	Autismo con alto funcionamiento= 20 Síndrome de Asperger, todos con IQ>80 = 5	Alteraciones significativas para ver y escuchar. Anormalidades cerebrales confirmadas con estudios de imagen o trastornos genéticos.	ASD= 23 Desarrollo típico (DT)= 21	DSM-IV ADI-R	ABC RBS-R PREs oddball
Gómez et al., 2017	TEA leve y moderado	Pacientes con conductas autistas severas o con epilepsia. Pacientes con diagnóstico poco claro o con desacuerdo en opinión entre el neurólogo y psiquiatra. Cambios en esquema terapéutico.	No	DSM-V ADI-R (algoritmo diagnóstico)	CARS ADI-R (Algoritmo actual), ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) ABC GCIS (Global Clinical Impression Scale) PREs oddball
Sokhadze et al., 2017	TEA con CI mayor a 80	Niños con antecedentes de crisis. Alteraciones significativas para ver o escuchar. Anormalidades cerebrales. Trastornos genéticos identificados. Psicopatología severa comórbida. Incapacidad para tolerar los procedimientos de EMT o monitoreo autonómico, como colocación de electrodos y sensores sobre la piel. Tratamiento farmacológico monitoreado, pero sin su suspensión.	No	DSM-IV-TR ADI-R WISC-IV	ABC RBS-R SRS-2
Abujadi et al., 2018	TEA CI>50	Participantes con alguna anomalía cerebral en RM o EEG. Participantes con condiciones médicas inestables o factores de riesgo para crisis.	No	WISC-III K-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children)	RBS-R YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive) Wisconsin Card Test Stroop Test
Sokhadze et al., 2018	TEA alto funcionamiento	Antecedentes de crisis. Deterioro en la visión. Trastornos genéticos. Anormalidades cerebrales corroborados en estudios de neuroimagen.	Lista de espera= 26 Grupo con 6 sesiones de rEMT= 25 Grupo con 12 sesiones de rEMT= 27 Grupo con 18 sesiones de rEMT= 28	DSM-IV/ DSM-V ADI-R ADOS WASI/WISC-IV	ABC RBS-R PREs oddball

(Continuación de la Tabla 1)

Kang et al., 2019	TEA bajo funcionamiento sin discapacidad física	Antecedentes de epilepsia, implantes cerebrales y discapacidad física severa.	TEA en lista de espera =16	Psychoeducational profile Third Edition DSM-V	ABC EEG- conectividad
Yang et al., 2019	TEA bajo funcionamiento	Antecedentes personales o familiares de crisis. Presencia de implantes metálicos. Con medicamentos psicotrópicos.	No	DSM-V ADI-R WISC IV	ABC VerBAS (Verbal Behavior Assessment Scale (VerBAS) 15ATEC Cuestionario a cuidadores Efectos adversos: cuestionario a cuidadores.
Casanova et al., 2020	TEA alto funcionamiento con CI >80	Antecedentes de crisis. Deterioro de visión. Trastornos genéticos y/o anomalías cerebrales en estudios de neuroimagen. Diagnóstico actual en cualquiera de los trastornos del Eje I, tales como psicosis, trastorno bipolar y esquizofrenia. Síntomas psiquiátricos actuales que requieren medicación diferente a la del TDAH. Deterioro médico, cognitivo o psiquiátrico severo que impida la cooperación con el protocolo de estudio. Incapacidad para leer, escribir o hablar inglés. Alteraciones para ver o escuchar no corregibles. Trastornos neurológicos significativos (epilepsia, encefalitis) o lesión cerebral.	TEA alto funcionamiento=19 (5 participantes con TDAH comórbido) Control= 19 Pareados por edad, género, CI y estatus socioeconómico	DSM-IV y DSM-V ADI-R WASI	ABC RBS-R aplicada a padres o tutores Structured Clinical Interview for DSM-IV Non-Patient Edition (SCID-NP) PRE's oddball
Assadi et al., 2020	TEA	Diagnóstico de crisis/epilepsia. TEA confirmando con ADOS Evitación de contacto que impide la cooperación. Patología cerebral susceptible de cirugía. Uso de medicamentos que disminuyan el umbral de crisis.	No	DSM-V ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule)	SRS-2 EVT-2 (Expressive Vocabulary) D-KEES (Delis-Kaplan Executive Function System)

DT: Desarrollo típico; **TEA:** Trastorno del Espectro Autista; **CI:** Coeficiente intelectual; **EEG:** Electroencefalograma; **RM:** Resonancia Magnética; **ADI-R:** Autism Diagnostic Interview – Revised; **WISC-IV:** Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition; **WASI:** Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; **ABC:** Aberrant Behavior Checklist; **SRS:** Social Responsiveness Scale; **CARS:** Childhood Autism Rating Scale; **VABS:** Vineland Adaptive Behavior Scale; **PEP-R:** Psychoeducational Profile–Revised scale; **RBS-R:** Repetitive Behavior Scale; **ATEC:** Autism Treatment Evaluation Checklist; **GCIS:** Global Clinical Impression Scale; **YBOCS:** Yale Brown Obsessive Compulsive; **K-SADS-PL:** Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children; **SCID-NP:** Structured Clinical Interview for DSM-IV Non-Patient Edition; **EVT-2:** Expressive Vocabulary; **D-KEES:** Delis-Kaplan Executive Function System; **ADOS-2:** Autism Diagnostic Observation Schedule; **PRE's:** Potenciales relacionados a eventos; **ECG:** Electrocardiograma.

conductual e interés restringido, con un funcionamiento cognitivo normal y con ausencia de retraso del lenguaje. Debido a esta caracterización insuficiente e indistinguible del AAF con el Síndrome de Asperger, este último fue removido del DSM-5 (Harris, 2018).

En menor proporción, se ha estudiado el TEA con afectación moderada (Abujadi et al., 2018; Gómez et al., 2017; Kang et al., 2019; Yang et al., 2019); mientras que sólo un protocolo de investigación aporta evidencia con respecto a autismo asociado a discapacidad intelectual severa-profunda (Panerai et al., 2014).

3.2 Métodos de evaluación

Todos los estudios realizaron el diagnóstico utilizando la versión vigente del DSM, ya fuera en sus versiones IV-TR o 5. Como instrumento de confirmación, la mayoría de los estudios utilizaron el ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised) a excepción de cuatro de ellos (Abujadi et al., 2018; Assadi et al., 2020; Kang et al., 2019; Panerai et al., 2014) que emplearon otros instrumentos, como la escala de observación ADOS o la obtención del perfil psicoeducacional para autismo.

También se observa el uso de las escalas Weschler para la selección de participantes con ciertas características de CI, regularmente superiores a 80 (Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2014; Casanova et al., 2020; Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018; Sokhadze et al., 2017; Wang et al., 2016).

Existe una amplia variedad de instrumentos que se han utilizado para evaluar los efectos de la intervención, considerando variables conductuales, cognitivas o fisiológicas del sistema nervioso central o periférico, esto permite utilizar el reporte intrasujeto independientemente del uso de grupos de comparación.

En la cuarta columna de la Tabla 1, se observa que diversos estudios utilizaron grupos de comparación, siendo lo más común la división en dos subgrupos de la muestra de participantes con TEA una vez realizada la medición inicial de las variables, para estos dos grupos obtenidos un grupo iniciaba el tratamiento de EMT mientras que el segundo grupo se mantenía en lista de espera y fungía como grupo control (Casanova et al., 2012; Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018). Por otro lado, dos estudios optaron por comparar los efectos del tratamiento con un grupo normotípico (Casanova et al., 2020; Sokhadze et al., 2016) y sólo uno incluyó la participación de niños con TEA con comorbilidad con TDAH (Casanova et al., 2020).

Finalmente, otra técnica de análisis que se ha empleado es comparar el efecto del tratamiento entre un número diferente de sesiones, adicional al grupo de lista de espera (Sokhadze et al., 2018); o bien, comparar EMTr de alta, baja y frecuencia combinada en diferentes sesiones (Panerai et al., 2014).

3.2.1 Variables conductuales y cognitivas

A excepción de dos estudios, las investigaciones recogen el reporte de los padres sobre las conductas de sus hijos con

diversos inventarios psicométricos estandarizados en población de habla inglesa, como se advierte en la última columna de la tabla 1. El más frecuentemente usado fue el ABC (Aberrant Behavior Checklist), que recoge información sobre los síntomas de irritabilidad, retraimiento social, hiperactividad y uso inapropiado del lenguaje.

Se identificó que el inventario ABC se combina con otros de reporte de los padres, como el RBS-R (Repetitive Behavior Scale), que evalúa la presencia de conductas estereotipadas, autolesiones, rituales, compulsiones y patrones restringidos, el SRS-2 (Social Responsiveness Scale) que evalúa el interés y la interacción social y el VABS-III (Vineland adaptive Behavior) empleado para evaluar el funcionamiento adaptativo. También se utilizaron escalas de seguimiento de tratamiento que evalúa sintomatología de los rasgos nucleares del autismo de comunicación y patrones restringidos como el CARS (Childhood Autism Scale) o el ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist).

Por otra parte, la inclusión de variables neuropsicológicas resulta limitada y circunscrita al lenguaje y funcionamiento ejecutivo (Abujadi et al., 2018; Assadi et al., 2020; Yang et al., 2019). En los estudios que evalúan este tipo de variables se emplea el índice verbal de la escala de aptitudes intelectuales de la prueba BAS (British Ability Scales), el EVT-2 (Expressive Vocabulary Test) para la expresión verbal y uso del vocabulario (Yang et al., 2019); y el D-KEFS (Delis-Kaplan Executive Function System) para las tareas verbales ejecutivas (Assadi et al., 2020). Adicionalmente, otro de los estudios aborda variables cognitivas del funcionamiento ejecutivo, aplicando el Test de Clasificación de cartas de Wisconsin para evaluar flexibilidad mental, así como el Test Stroop como prueba de control inhibitorio (Abujadi et al., 2018).

3.2.2 Variables electrofisiológicas

El estudio de los procesos atencionales y sus diferentes etapas de procesamiento en el sistema nervioso central resulta igualmente relevante. Para su evaluación suele emplearse el registro electroencefalográfico (EEG), a través de la técnica de los Potenciales Relacionados con Eventos (PREs), que permite estudiar la actividad cerebral que se presenta durante la preparación o la respuesta a eventos determinados, ya sea de origen interno o externo al sujeto, considerados manifestaciones de fenómenos cognoscitivos que están asociadas temporalmente a la presentación de un evento físico o mental (Picton et al., 2000).

En el caso de pacientes con diagnóstico TEA el interés se centra en observar los cambios producidos por la EMT en los componentes de los PREs posteriores al tratamiento. Especialmente las líneas de investigación de Sokhadze et al. (Sokhadze et al., 2012; Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018) y Casanova et al. (2012, 2020) utilizan un diseño de tarea oddball con figuras ilusorias de Kanizsa (ver última columna de la tabla 1).

En este protocolo de estimulación se le pide al participante responder a cierto tipo de estímulo (diana) que aparece por un tiempo muy corto de duración (250 ms) y que se presenta aleatoriamente en una proporción de aparición del 25%, por lo que el participante debe evitar responder a estímulos estándar (con el 50% en la proporción de aparición)

o a estímulos distractores muy parecidos al estímulo diana (con una proporción de 25%).

La ejecución de esta tarea demanda procesos de atención y de memoria de trabajo, por lo que las variables evaluadas abarcan desde los datos conductuales: tiempo de reacción, precisión y tipos de errores (omisión y comisión), hasta variables relacionadas con los componentes de los PREs,

Con respecto a los PREs identificados en este tipo de tareas, las ondas con polaridad negativa N100 y N200 aparecen tempranamente a los 100 y 200 ms respectivamente después de la aparición del estímulo y se encuentran asociados al análisis primario visual, mientras que las ondas positivas P3a frontal (300-600 ms) y la P3b parietal (320-600 ms) están asociadas respectivamente con atención orientada y atención sostenida (Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014); también se evalúan los componentes de Negatividad y Positividad relacionados con el Error (NRE y PRE, respectivamente) los cuales son observables después de que los participantes cometen un error.

Otra opción del procesamiento de la señal eléctrica que se ha hecho con menor frecuencia es el análisis de las características oscilatorias de la actividad del EEG poniendo especial atención a la banda de frecuencia gamma (>35 Hz.) (Sokhadze et al., 2016) o bien calculando índices de conectividad cortical (Gómez et al., 2017) o de coherencia interelectrodo (Kang et al., 2019).

3.2.3 Variables autonómicas

Se ha reportado que los individuos con TEA muestran fallas en la regulación del sistema nervioso autónomo, mostrando hiperactividad del sistema simpático y una baja regulación parasimpática (Casanova et al., 2014; Wang et al., 2016). Las variables comúnmente medidas incluyen la conductancia de la piel, la respiración y los componentes relacionados al electrocardiograma (ECG), entre los que se incluyen el intervalo R-R o la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).

3.3 Protocolos de estimulación

Como se observa en la tabla 2, la revisión comprende 15 estudios en los que se utilizaron protocolos EMTr, de baja o de alta frecuencia de estimulación, con una bobina en forma 8 que promueve una estimulación focalizada con una intensidad del 90% (+ 10%) del valor del potencial de umbral motor y un estudio que emplea un protocolo de estimulación *Theta-Burst*.

3.3.1 Estimulación magnética repetitiva de baja frecuencia (EMTr-b)

En doce de las investigaciones revisadas se aplica la estimulación a una baja frecuencia (0.5 Hz o 1 Hz) con efectos inhibitorios sobre la corteza. Con esta metodología, es común que la cantidad de pulsos totales vayan de 150 a 180 por sesión (Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2014; Casanova et al., 2020; Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2012; Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018; Sokhadze et al., 2017; Wang et al., 2016).

Aunque hubo un estudio en el que se aplicaron 1500 pulsos a 1 Hz agrupados en trenes (Gómez et al., 2017), la elección de este parámetro es heterogéneo entre los estudios y pueden ir desde los 4 hasta los 15 trenes por sesión (Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2014; Casanova et al., 2020; Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2012; Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018; Sokhadze et al., 2017; Wang et al., 2016).

Otra variable considerada en los protocolos de EMTr son los intervalos de no-estimulación que separan un tren de pulsos del siguiente, a esto se le conoce como tiempo interestímulo (ISI por sus siglas en inglés) y regularmente de 20 a 30 segundos.

En cuanto al área de estimulación cerebral, en los protocolos de baja frecuencia se aplica en la CPFDL izquierda y derecha. Frecuentemente se inicia estimulando un lado del hemisferio durante determinado número de sesiones y posteriormente se continúa con la misma cantidad de sesiones en el lado contrario, algunos estudios incluyen una tercera fase de estimulación bilateral. El diseño del tratamiento comprende la realización de sesiones de estimulación de una a dos veces por semana hasta completar 12 o 18 sesiones (Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2014; Casanova et al., 2020; Gómez et al., 2017; Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2012; Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018; Wang et al., 2016).

3.3.2 Estimulación magnética de alta frecuencia (EMTr-a)

Con relación a las dos investigaciones que intervienen a partir de pulsos a frecuencias altas excitadoras (10 Hz o 20 Hz), aplican la estimulación sobre el lóbulo parietal inferior (Assadi et al., 2020; Yang et al., 2019) y su objetivo fue observar cambios en las variables relacionadas al lenguaje. El empleo de altas frecuencias conlleva la aplicación de una mayor cantidad de pulsos, entre 500 y 1000, siguiendo los mismos tiempos ISI.

En uno de los estudios, se compara la aplicación de 900 pulsos para frecuencias bajas (1 Hz) y altas (8 Hz) sobre el área 6 de Broadman que corresponde a la corteza premotora (Panerai et al., 2014). Las sesiones de tratamiento suelen repetirse más de dos veces por semana, aunque la duración de las semanas de tratamiento es menor a la que se reporta en los protocolos de EMTr-b inhibitorios (Assadi et al., 2020; Yang et al., 2019).

3.3.3 Theta-Burst intermitente (TBi)

Finalmente, uno de los estudios utilizó un protocolo modificado de la EMTr, el protocolo TBi para facilitar la actividad de la CPFDL derecha. Durante las sesiones, se aplicaron ráfagas de tres pulsos a 50 Hz, con intervalos de 200 ms, esto es, trenes de 2 segundos con 30 pulsos cada 10 segundos durante 190 segundos, para un total de 600 pulsos (Abujadi et al., 2018).

Tabla 2.
Protocolos de EMT en niños.

Autor	Tipo de estimulación	Bobina	Intensidad Umbral motor	Frecuencia	Pulsos/Trenes	Pulsos totales x sesión	ISI entre trenes (Seg.)	Región	Sesiones x semana / total de semanas
Casanova et al., 2012	EMTr-b	8 70 mm	90%	1 Hz	10 / 15	150	20-30	CPFDL 1-6 sesión= Izquierda 7-12 sesión = Derecha	1/12
Sokhadze et al., 2012	EMTr-b	8 70 mm	90%	1 Hz	10 / 15	150	20-30	CPFDL 1-6 sesión= Izquierda 7-12 sesión= Derecha	1/12
Sokhadze et al., 2014a	EMT r-b	8 70mm	90%	1 Hz	20/ 9	180	20 -30	CPFDL	1/ 18
Casanova et al., 2014	EMTr-b	8 70 mm	90%	0.5 Hz	20 / 8	160	20	CPFDL 1-6 sesión= Derecha 7-12 sesión= Izquierda 13-18 sesión= Bilateral	1/18
Sokhadze, et al., 2014b	EMTr-b	8 70mm	90%	1 Hz	20 / 9	180	20-30	CPFDL 1-6 sesión= Derecha 7-12 sesión= Izquierda 13- 18 sesión= Bilateral	1/18
Panerai et al., 2014	EMTr-b y EMTr-a	8	90%	1 Hz y 8Hz	1 Hz = 900/1 x 15 min 8 Hz = 30/30 x 30 min	900	1 Hz = 0 8 Hz = 56.4	Cx. Premotora Izquierda y Derecha	Estudio I: 3 sesiones cada dos semanas Estudio II: 5/2 Estudio III: 5 días seguidos Estudio IV: 5/2 4 sesiones de seguimiento 1/12
Wang et al., 2016	EMTr-b	8 70mm	90%	0.5 Hz	20 / 8	160	20	CPFDL 1-6 sesión= Izquierda 7-12 sesión= Derecha	1/12
Sokhadze et al., 2016	EMTr-b	8 70 mm	90%	1 Hz	20/ 9	180	20-30	CPFDL 1-6 sesión= Izquierda 7-12 sesión = Derecha 13-18 sesión= Bilateral	1/18

(Continuación de Tabla 2)

Gómez et al., 2017	EMT r-b	8	90 %	1 Hz	375/4	1500	60	CPFDL Izquierda	5/4
Sokhadze et al., 2017	EMTr-b	8 70 mm	90%	0.5 Hz	20/8	160	20	CPFDL 1-6 sesión= Izquierda 7-12 sesión = Derecha 13-18 sesión= Bilateral	1/18
Abujadi et al., 2018	TBi	-	100%	1 bursts= 3 pulsos de 50 Hz cada 200ms	10 bursts en 8 segundos / 30 trenes	900	2	CPFDL Derecha	5 / 3
Sokhadze et al., 2018	EMT r-b	8 70mm	90%	1 Hz	20/ 9	180	20-30	CPFDL Izquierda CPFDL Izquierda y Derecha CPFDL Bilateral	1/6 1/12 1/18
Kang et al., 2019	EMTr-b	8	90%	1 Hz	10/18	180	20	CPFDL 1-6 sesión= Izquierda 7-12 sesión = Derecha 13- 18 sesión= Bilateral	2/9
Yang et al., 2019	EMTr-a	8 70mm	50%	20 Hz	100 / 5	500	600	Lóbulo parietal inferior Izquierdo	2 x (5/3) intervalo de 6 semanas
Casanova et al., 2020	EMT r-b	8	90%	1 Hz	20/9	180	20-30	CPFDL 1-6 sesión= Derecha 7-12 sesión= Izquierda 13-18 sesión= Bilateral	1/18
Assadi et al., 2020	EMTr-a	-	80%	10 Hz	100 en 10 seg /10	1000	20	Lóbulo parietal inferior Izquierdo	3/3

EMTr-b: Estimulación magnética transcraneal repetitiva a baja frecuencia; **EMTr-a:** Estimulación magnética transcraneal repetitiva a alta frecuencia; **TBi:** Theta Bursts intermitente; **CPFDL:** Corteza prefrontal dorsolateral.

3.4 Efectos reportados

De acuerdo con los hallazgos encontrados en las investigaciones revisadas (ver tabla 3), existe una consistencia en el reporte de mejoría de los síntomas cognitivos y conductuales y el funcionamiento cerebral y fisiológico en niños y adolescentes con TEA, luego de la implementación de los protocolos de EMT en sus diferentes modalidades.

3.4.1 Efectos sobre variables cognitivas y conductuales

En torno a la presentación de síntomas conductuales, se reporta una disminución de la irritabilidad (Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014), la hiperactividad (Casanova et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y el letargo (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014), evaluados mediante la escala ABC. Para la evaluación del comportamiento se describe una disminución de patrones restrictivos, repetitivos y estereotipados y puntuación total de acuerdo con RBS-R (Casanova et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y ritualísticos (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014).

Con respecto a los resultados conductuales obtenidos en las tareas oddball, se describe una reducción de errores de comisión (Casanova et al., 2012; Sokhadze et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014) y omisión (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014), así como, un enlentecimiento del tiempo de reacción post-error (Sokhadze et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014). Aunque varias investigaciones describen una tendencia en la disminución de tiempos de reacción, los análisis estadísticos sugieren que esto no representa un resultado significativo y atribuible a la EMT (Casanova et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018).

En resumen, los efectos de la intervención con EMT están relacionados con la mejora de patrones conductuales restrictivos, irritabilidad, hiperactividad, estereotipias, conducta compulsiva, vocabulario inapropiado (Abujadi et al., 2018; Casanova et al., 2012; Casanova et al., 2020; Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018; Sokhadze et al., 2017; Wang et al., 2016), aumento en la actividad funcional (Gómez et al., 2017) y mejora del lenguaje (Yang et al., 2019).

Así mismo, se reportan mejoras en componentes de funcionamiento ejecutivo: flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento (Abujadi et al., 2018) y fluencia verbal (Assadi et al., 2020) y aspectos del comportamiento social como la letargia social (Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2017), conciencia social, cognición social y motivación social (Sokhadze et al., 2017)

3.4.2 Efectos sobre variables electrofisiológicas

Todos los estudios reportan diferencias en la amplitud y/o latencia de los PREs seleccionados, analizando: P100, N100, N200, P200, P300 y ERN, siendo los de mayor interés estos dos últimos.

Con respecto a P100 se describen cambios en latencia, menor para estímulos diana y mayor para estímulos

distractores, así como variaciones en la amplitud que aumenta de forma bilateral en zonas parietales ante estímulos diana (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze et al., 2018) y distractores (Sokhadze et al., 2016; Sokhadze et al., 2018).

Para el PRE N100, se encontró una prolongación en la latencia (Kang et al., 2019; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y decremento en su amplitud en zonas frontales de forma bilateral tanto para estímulos diana (Sokhadze et al., 2016; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) como distractores (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014).

Con respecto a N200, existe una mayor amplitud en respuesta a estímulos diana en regiones frontales (Casanova et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y parietales (Casanova et al., 2012) y menor amplitud ante estímulos distractores en regiones frontales (Casanova et al., 2012; Panerai et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y regiones parietales (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014). También se establece una mayor latencia en regiones parietales y frontales ante estímulos diana (Kang et al., 2019; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y distractores (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014).

Para los componentes P2a y P2d de P200 se describen cambios en la amplitud en regiones frontales y parietales ante estímulos diana (Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014).

En P300 se identificaron cambios en la amplitud de los componentes P3a y P3b, siendo el primero de mayor amplitud en respuesta a estímulos diana (Casanova et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Wang et al., 2016) y distractores (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Wang et al., 2016) y el segundo de menor en regiones frontales (Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y regiones parietales (Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014).

Con respecto a la latencia encontrada en P300, se establece una disminución de la latencia (Gómez et al., 2017) de los componentes P3a en regiones frontales (Casanova et al., 2012; Kang et al., 2019) y de P3b en regiones parietales para estímulos diana y distractores (Casanova et al., 2012).

Por último, con respecto a ERN se reporta una disminución en la latencia (Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014; Wang et al., 2016) que se acompaña del aumento de su negatividad (Kang et al., 2019; Sokhadze et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014).

También se reportan diferencias en el poder relativo de frecuencias cerebrales durante el EEG, entre las cuales se describe un aumento en actividad gamma (Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014) y aumento en la amplitud de sus oscilaciones evocadas (Casanova et al., 2020; Sokhadze, 2016) y disminución en el cociente *theta/beta* (Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014), así como mayor conectividad cerebral después de la intervención con EMT; particularmente, entre regiones frontal, temporal derecha, occipital y temporal izquierda (Kang et al., 2019) y aumento generalizado de la conectividad inter e intrahemisférica (Gómez et al., 2017).

Tabla 3.

Resultados cognitivos, conductuales, electrofisiológicos y autonómicos y efectos adversos obtenidos a partir de programas de intervención con EMT.

Autor	Resultados cognitivos y conductuales	Resultados electrofisiológicos y autonómicos	Efectos adversos
Casanova et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Errores de omisión en paradigma ↓ Irritabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> Cambio en la amplitud y latencia N200 Cambio en la amplitud de P300 	No se reporta ninguno
Sokhadze et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Errores de omisión en paradigma Enlentecimiento del tiempo de reacción post-error 	<ul style="list-style-type: none"> Cambio en la latencia y negatividad de NRE 	No se reporta ninguno
Sokhadze et al., 2014a	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Errores de omisión y comisión en el paradigma ↓ Irritabilidad, hiperactividad y letargo ↓ Comportamientos restrictivos, repetitivos, estereotipados y ritualísticos 	<ul style="list-style-type: none"> Cambio en la latencia y amplitud de P100, N100, N200 y P300 	No se reporta ninguno
Casanova et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Irritabilidad, hiperactividad y letargo ↓ Comportamientos restrictivos, repetitivos y estereotipados 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Frecuencia cardíaca y respuesta galvánica de la piel 	No se reporta ninguno
Sokhadze et al., 2014b	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Errores de comisión en el paradigma ↓ Hiperactividad y letargo ↓ Comportamientos restrictivos, repetitivos y estereotipados 	<ul style="list-style-type: none"> Cambio en la latencia y amplitud de N100, N200 u ERN Cambio en la amplitud de P200 Incremento en el poder relativo de actividad Gamma y disminución de Theta/Beta 	No se reporta ninguno
Panerai et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> Mejor desempeño en tareas de integración ojo-mano 		No se reporta ninguno
Wang et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Estereotipias, hiperactividad y lenguaje inapropiado 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Frecuencia cardíaca y respuesta galvánica de la piel 	No se reporta ninguno
Sokhadze et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Errores de comisión en el paradigma ↓ Irritabilidad, aislamiento social, letargo e hiperactividad 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en la amplitud de N100, P100, N200 y P300 Cambios en la latencia de ERN ↑ Oscilaciones Gamma Cambios en la latencia de P300 	
Gómez et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Puntuaciones totales ABC, ATEC y ADI-R 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Conectividad funcional cerebral ↓ Frecuencia cardíaca y respuesta galvánica de la piel 	
Sokhadze et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Aislamiento social, letargo, hiperactividad, lenguaje inapropiado ↓ Comportamiento repetitivo, estereotipado, restrictivo y ritualístico 		
Abujadi et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Comportamiento compulsivo ↓ Tiempo para completar WCST 	-	No se reportan efectos adversos significativos
Sokhadze et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Errores de comisión en paradigma ↓ Irritabilidad, aislamiento social, letargo e hiperactividad 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en la latencia y amplitud de N100, P100, P300 y ERN 	No se reporta ninguno
Kang et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Comunicación social y habilidades sociales y adaptativas 	<ul style="list-style-type: none"> Mejor conectividad funcional entre regiones frontal, temporal derecha, occipital y temporal izquierda 	No se reporta ninguno
Yang et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Puntuación en escala social y de lenguaje 	-	Irritabilidad, mayor reactividad emocional e hiperactividad transitorias

(Continuación de Tabla 3)

Casanova et al., 2020	↓ Errores de comisión en paradigma	↑ Oscilaciones Gamma	No se reporta ninguno
	↓ Comportamiento estereotipado, compulsivo y repetitivo		
	↓ Aislamiento social, letargo e hiperactividad		
Assadi et al., 2020	Mejora no estadísticamente significativa en escala de fluidez verbal	-	No se reporta ninguno

ABC: Aberrant Behavior Checklist, ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist, ADI-R: Autism Diagnostic Interview – Revised, WCST: Wisconsin Card Sorting Test. ↓ Disminución; ↑ Aumento

3.4.3 Efectos sobre variables autonómicas

Tres de los artículos revisados que reportaron la medición de variables autonómicas, encontraron un decremento en la tasa cardíaca con intervalos R-R más largos. En cuanto a la inspección de la VFC, los análisis de frecuencia han mostrado que después de la intervención de EMT hay una reducción en el ratio o proporción entre frecuencias altas y bajas (Casanova et al., 2014; Sokhadze et al., 2017; Wang et al., 2016). También se describe una disminución en la conductancia de la piel, lo que sugiere la estabilización de los sistemas simpáticos y parasimpáticos (Casanova et al., 2014; Sokhadze et al., 2017; Wang et al., 2016).

3.5 Reporte de efectos adversos

Quince de los artículos revisados no reportan efectos adversos asociados a la intervención con EMT. En tanto que el estudio restante se reportan efectos menores y transitorios en tres de sus participantes, siendo estos: irritabilidad los primeros 3 días del primer ciclo de EMT, mayor hiperactividad e irritabilidad durante los primeros 5 días de estimulación del primer ciclo y mayor reactividad emocional durante los 5 días posteriores al segundo ciclo de estimulación.

Es importante mencionar que este fue uno de los pocos estudios que intervino población TEA de bajo funcionamiento y que estimuló el lóbulo parietal, con un protocolo de EMTr de alta frecuencia durante 5 días consecutivos dentro de un periodo de 23 días (Yang et al., 2019), siendo que la gran mayoría de los estudios suelen aplicar las estimulaciones solo una vez por semana.

4. DISCUSIÓN

La EMT es una técnica novedosa que se ha implementado en el tratamiento de diferentes alteraciones que comprometen al sistema nervioso central, dado que sus mecanismos de acción promueven los procesos de plasticidad cerebral. No obstante, los estudios con niños y adolescentes con TEA presentan una amplia variabilidad de metodologías en la aplicación que ha impedido tener un consenso sobre los protocolos idóneos para el tratamiento de los TEA, principalmente en la etapa infantil.

Inicialmente las investigaciones sobre EMT en TEA se realizaron con poblaciones adultas y los estudios con niños han utilizado las mismas metodologías. Sin embargo, se ha

propuesto que es posible que durante las diferentes etapas en el desarrollo cerebral el uso de cierto número de pulsos y frecuencias tenga efectos contrarios a los observados en los adultos sobre circuitos inhibitorios gabaérgicos (Hameed et al., 2019), por lo que es importante aumentar el número de estudios sobre EMT en individuos con diferentes edades.

Es importante, mencionar que los participantes de las muestras de los estudios revisados en su mayoría cuentan con un CI igual o superior a 80. Una de las limitaciones metodológicas que pueden encontrarse para la implementación de la EMT en niños y adolescentes con TEA puede ser el perfil cognitivo asociado, el cual a menudo puede encontrarse acompañado de déficits intelectuales y retrasos significativos del lenguaje (Veenstra-Vander & Blakely, 2012), los cuales dificultan la obtención de una retroalimentación sobre la experiencia del menor durante el proceso de intervención; así mismo, falta evidencia que respalde la viabilidad de la aplicación de técnicas de EMT en niños con TEA de bajo funcionamiento dado que la excitabilidad cortical es más sensible a sufrir actividad paroxística (Wang et al., 2013).

Se sugiere incluir grupos de comparación en los estudios clínicos que permitan análisis más rigurosos. En los estudios seleccionados se emplearon grupos en lista de espera, a quienes no se les aplica ninguna intervención inicialmente, aunque también es recomendable incluir un grupo *sham*, en el que se simulan las mismas condiciones de tratamiento pero sin aplicar los pulsos magnéticos, de esta forma se podrá corroborar si los cambios observados en las variables conductuales, cognitivas o electrofisiológicas se deban al tratamiento con la EMT y no sean producto de la habituación a los contextos del laboratorio y la familiaridad con los investigadores.

Además, es importante sumar a las pruebas específicas de evaluación de procesos cognitivos aquellas medidas que proporcionan las baterías de inteligencia, para evaluar la mejoría de estos procesos después de los tratamientos con EMT. Son pocos los artículos que incluyen estas variables como parte del protocolo del seguimiento de la EMT, y los que lo hacen evalúan por medio de pocas pruebas un amplio dominio cognitivo. Otro aspecto a considerar es que estas pruebas no predicen la conducta del paciente en la vida diaria y su estilo de interactuar en los ambientes sociales cotidianos; por lo que sería conveniente para estudios futuros

incluir otros componentes de evaluación neuropsicológica, incluyendo los procesos relacionados con la cognición social (Baron-Cohen, 2010).

La CPFDL es en la mayoría de los estudios la región elegida para la aplicación de EMT, dadas sus múltiples conexiones con estructuras corticales y subcorticales (Gómez et al., 2017); y debido a la observación consistente de disfunción en esta área y en el cíngulo anterior, o alteraciones en los mecanismos de inhibición y la excitación cortical que se presentan en los pacientes con TEA (Casanova et al., 2002 en Kang et al., 2019).

Sería importante además, proponer en futuros protocolos la estimulación de otras áreas de la corteza cerebral implicadas en conductas asociadas a los síntomas clínicos del autismo, como el lóbulo temporal o bien sobre la unión temporoparietal, implicados en el desarrollo de la cognición social (Kennedy & Adolphs, 2012).

Por otra parte, el abordaje acerca de las variables fisiológicas como marcadores en el seguimiento posterior a EMT con el uso de paradigmas oddball, mostraron una mejoría a nivel conductual en los procesos cognitivos como atención sostenida y componentes del funcionamiento ejecutivo, tales como inhibición. Asimismo, se encontraron variaciones en la amplitud y latencia de los PRE que sugiere que la EMT permite modificar y facilitar el procesamiento y categorización, cierre perceptual y atención focalizada (Casanova et al., 2012; Sokhadze, El-Baz, Sears, et al., 2014; Sokhadze, El-Baz, Tasman, et al., 2014).

La mayoría de las investigaciones toman como base la hipótesis del desbalance excitación /inhibición cortical, en favor de la excitación en niños con TEA, por lo que los resultados que muestran mejoría en los procesos afectados, sugieren que la EMT tiene su acción a partir de una disminución en este desbalance, aumentando el porcentaje de inhibición de forma progresiva (Casanova et al., 2014).

Los estudios también sugieren una limitada flexibilidad psicofisiológica y rigidez conductual en pacientes con TEA, que se apoyan en mediciones de la frecuencia cardíaca y respuesta galvánica de la piel que sirven como indicadores de una respuesta simpática aumentada y respuesta parasimpática disminuida; misma que puede ser modificada a partir del programa de intervención con EMT, sugiriendo su mecanismo de acción a partir de la estimulación en áreas prefrontales, la cuales tienen conexiones con regiones subcorticales que ayuda a la normalización del eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical (Casanova et al., 2014).

A pesar de que el uso de la EMT como método de intervención en población pediátrica es aún limitada, la EMT parece ser una técnica segura y tolerable si se compara con otros métodos de tratamiento, como es el caso del tratamiento farmacológico, el cual representa el método de intervención neurológica más empleado en niños y adolescentes con TEA.

Muchos de estos medicamentos no están diseñados para incidir directamente sobre los síntomas específicos del autismo, pero se observan mejoras en las escalas conductuales. Dentro de los fármacos más comúnmente empleados se encuentra la Risperidona, que tiene un efecto benéfico a partir de la octava semana de administración en el 69% de los individuos con autismo y el Metilfenidato, que mejora los síntomas de hiperactividad y estereotipias

(Canitano & Scandurra, 2011), así mismo, se hace uso de antiepilépticos como el Valproato que, además de prevenir eventos epilépticos, tienen efectos sobre la regulación emocional.

No obstante, el riesgo de este tipo de tratamientos conlleva la presencia de efectos adversos a corto plazo en la mayoría de los casos tales como aumento de peso, problemas digestivos, fatiga, insomnio, temblores y taquicardias (Canitano & Scandurra, 2011), así como afectaciones en el funcionamiento cognitivo después de su uso prolongado (Belcastro et al., 2013). En contraste, el uso de EMT ha mostrado también una mejora en los reportes conductuales de inventarios de autoreporte similares, pero sin los efectos adversos reportados para los tratamientos farmacológicos

Aunque es necesario ampliar la investigación al respecto del uso de la EMT en poblaciones pediátricas para tener un mayor conocimiento sobre sus posibles efectos adversos y establecer protocolos de seguimiento metodológico de los casos intervenidos, es importante recalcar que solo en uno de los trabajos revisados se reportaron síntomas transitorios de hiperactividad, irritabilidad y reactividad emocional (Yang et al., 2019).

En relación con este tema, se han realizado revisiones específicas para indagar los efectos adversos de la EMT en poblaciones infantiles entre 3 y 18 años en diversas patologías como el TEA, parálisis cerebral, TDAH, epilepsia y depresión (Krishnan et al., 2015), observándose que, de una muestra de 322 niños y adolescentes de 48 artículos revisados, el 1.2% de la población presentó efectos adversos mayores siendo estos, dos casos de convulsiones y dos casos de disminución de la frecuencia cardíaca y presión arterial.

Otros eventos adversos reportados por EMT fueron leves y transitorios, entre ellos, 11% dolor de cabeza, 2.5% molestia del cuero cabelludo, 1.2% espasmos, 1.2% cambios de humor, 0.9% fatiga, 0.6% tinitus; todos con una duración menor a 24 horas. A pesar de que se sabe que la EMT es una técnica de intervención inocua y que posee pocos riesgos para niños y adolescentes, no se debe pasar por alto el reporte de la presencia o ausencia de efectos adversos, considerando los distintos rangos etarios y condiciones clínicas (Jannati et al., 2020; Kang et al., 2019; Säisänen et al., 2019).

5. CONCLUSIONES

El objetivo de este trabajo fue encontrar un consenso entre los parámetros utilizados de EMT para la intervención en población infantil y adolescente con TEA. Si bien la gran mayoría de los estudios coincide con ciertos lineamientos de estimulación como la región cerebral, la bobina empleada, la frecuencia de estimulación o el porcentaje de intensidad; los protocolos todavía son heterogéneos en el establecimiento del número de pulsos y sesiones, las variables dependientes de intervención y el seguimiento de los efectos secundarios.

Sin embargo, de acuerdo con la revisión realizada, puede proponerse que la EMT con fines de intervención en niños y adolescentes con TEA se haga estimulando procesos de inhibición cortical sobre la CPFDL bilateral, mediante la implementación de protocolos de EMTr de baja frecuencia (1 Hz), con una intensidad del 90% del umbral motor.

En cuanto a la elección de parámetros como número de pulsos y duración del tratamiento, se ha descrito que a partir de los 100 pulsos por sesión (Baruth et al., 2010) y una

sesión semanal (Sokhadze et al, 2018), se obtienen cambios en los reportes conductuales (Baruth et al., 2010) los cambios se mantienen en el tiempo a partir de la semana doce (Sokhadze et al, 2018).

Es importante mencionar que los participantes de las muestras en su mayoría cuentan con un CI igual o superior a 80, en las cuales se buscó evitar la inclusión de cualquier otro tipo de factores que pudieran provocar complicaciones. No obstante, constituye un vacío en la investigación en este campo el estudio con muestras de niños y adolescentes con antecedentes neurológicos, genéticos o psiquiátricos de importancia, entre otros, para identificar los efectos de EMT en estos casos; así como la variabilidad interindividual en pacientes con TEA con afectaciones moderadas y severas.

En términos generales, los hallazgos indican que la EMT podría ser una intervención segura para la población TEA, una vez eliminados factores de riesgo. La aplicación de protocolos EMT ha dado indicios de propiciar mejoras a nivel conductual y cognitivo, aunque resulta necesario incluir otros instrumentos neuropsicológicos. Así mismo, es importante comprobar la eficacia de protocolos combinados con otros programas de estimulación, habilitación o rehabilitación neuropsicológica.

Finalmente, es importante incursionar en la exploración de los efectos de la EMT en otras regiones cerebrales como la unión temporoparietal y estudiar sus efectos sobre variables cognitivas de funcionamiento ejecutivo, cognición social y componentes emocionales (motivación, regulación del afecto, reconocimiento de sí mismo y autoimagen, entre otros), que permitan mejores resultados en la funcionalidad y calidad de vida del paciente.

Referencias

- Abujadi, C., Croarkin, P. E., Bellini, B. B., Brentani, H., & Marcolin, M. A. (2018). Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: an open-label pilot study. *Revista Brasileira de Psiquiatria/ Brazilian Journal of Psychiatry*, 40(3), 309-311. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2279>
- Ameis, S. H., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Desarkar, P., Drmic, I., Mabbott, D. J., Lai, M. C., Croarkin, P. E., & Szatmari, P. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder: Clinical Trial Approach. *Journal Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(5), 413-421. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0146>
- APA (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* (5a ed.).
- Assadi, M., Dave, J., Leone, P., Redjal, N., & Curtin, A. (2020). Enhancement of behavioral and linguistic outcome measures in autism spectrum disorder through neuro-navigated transcranial magnetic stimulation: A pilot study. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 74, 151-154. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.02.005>
- Barnes, J. L., & Baron-Cohen, S. (2011). Language in autism: Pragmatics and theory of mind. In J. Guendouzi, F. Loncke, & M. J. Williams (Eds.), *The handbook of psycholinguistic and cognitive processes: Perspectives in communication disorders* (pp. 731-745). Psychology Press.
- Baron-Cohen, S. (2010). *Autismo y síndrome de Asperger*. Psicología Alianza Editorial.
- Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., & Sokhadze, E. (2010). Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Journal of Neurotherapy*, 14(3), 179-194. <https://doi.org/10.1080/10874208.2010.501500>
- Belcastro, V., D'Egidio, C., Striano, P., & Verrotti, A. (2013). Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy research*, 107(1-2), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.016>
- Booth, R. D. L., & Happé, F. G. E. (2018). Evidence of Reduced Global Processing in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 48(4), 1397-1408. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2724-6>
- Canitano, R., & Scandurra, V. (2011). Psychopharmacology in autism: an update. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(1), 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.10.015>
- Casanova, M. F., Baruth, J. M., El-Baz, A. S., Tasman, A., Sears, L., & Sokhadze, E. M. (2012). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Translational neuroscience*, 3(2), 170-180. <https://doi.org/10.2478/s13380-012-0022-0>
- Casanova, M. F., Hensley, M. K., Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Wang, Y., Li, X., & Sears, L. (2014). Effects of weekly low-frequency rTMS on autonomic measures in children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 851. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00851>
- Casanova, M. F., Shaban, M., Ghazal, M., El-Baz, A. S., Casanova, E. L., Opris, I., & Sokhadze, E. M. (2020). Effects of Transcranial Magnetic Stimulation Therapy on Evoked and Induced Gamma Oscillations in Children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Sciences*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/brainsci10070423>
- Casanova, M. F., Sokhadze, E., Opris, I., Wang, Y., & Li, X. (2015). Autism spectrum disorders: linking neuropathological findings to treatment with transcranial magnetic stimulation. *Acta Paediatrica*, 104(4), 346-355. <https://doi.org/10.1111/apa.12943>
- Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinityn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation [Review]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(303). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303>
- Courchesne, E., Gazestani, V. H., & Lewis, N. E. (2020). Prenatal Origins of ASD: The When, What, and How of ASD Development. *Trends in Neurosciences*, 43(5), 326-342. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.005>
- Courchesne, E., Pramparo, T., Gazestani, V. H., Lombardo, M. V., Pierce, K., & Lewis, N. E. (2019). The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Molecular Psychiatry*, 24(1), 88-107. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0056-y>
- Craig, F., Margari, F., Legrottaglie, A. R., Palumbi, R., de Giambattista, C., & Margari, L. (2016). A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 12.
- de Giambattista, C., Ventura, P., Trerotoli, P., Margari, M., Palumbi, R., & Margari, L. (2019). Subtyping the Autism Spectrum Disorder: Comparison of Children with High Functioning Autism and Asperger Syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 49(1), 138-150. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3689-4>

- Farzan, F., Barr, M. S., Sun, Y., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2012). Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265, 25-35. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06543.x>
- Fried, P., Jannati, A., Morris, T., Buss, S., Santaronechi, E., Shafi, M., & Pascual-Leone, A. (2019). Relationship of active to resting motor threshold influences the aftereffects of theta-burst stimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 12(2), 465. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.513>
- Gómez, L., Vidal, B., Maragoto, C., Morales, L. M., Berrillo, S., Vera Cuesta, H., Baez, M., Denis, M., Marín, T., Cabrera, Y., Sánchez, A., Alarcón, C., Selguera, M., Llanez, Y., Dieguez, L., & Robinson, M. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation for Children with Autism Spectrum Disorders: A Short-Term Outcome Study. *Behavioral Sciences (Basel)*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/bs7030063>
- Hameed, M. Q., Dhamne, S. C., Gersner, R., Kaye, H. L., Oberman, L. M., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2017). Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in Children. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(2), 11. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0719-0>
- Harris, J. (2018). Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. *International Review of Psychiatry*, 30(1), 3-17. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1455646>
- Hwang, J. M., Kim, Y.-H., Yoon, K. J., Uhm, K. E., & Chang, W. H. (2015). Different responses to facilitatory rTMS according to BDNF genotype. *Clinical neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(7), 1348-1353. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.028>
- Jannati, A., Block, G., Ryan, M. A., Kaye, H. L., Kayarian, F. B., Bashir, S., Oberman, L. M., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2020). Continuous Theta-Burst Stimulation in Children With High-Functioning Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Children [Original Research]. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 14(13). <https://doi.org/10.3389/fnint.2020.00013>
- Kang, J. N., Song, J. J., Casanova, M. F., Sokhadze, E. M., & Li, X. L. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on children with low-function autism. *CNS Neurosci Ther*, 25(11), 1254-1261. <https://doi.org/10.1111/cns.13150>
- Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 559-572. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.09.006>
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Krishnan, C., Santos, L., Peterson, M. D., & Ehinger, M. (2015). Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents. *Brain Stimulation*, 8(1), 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.012>
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6(4), 312-324. <https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Martos-Pérez, J., & Paula-Pérez, I. (2011). Una aproximación a las funciones ejecutivas en el trastorno del espectro autista. *Revista de Neurología*, 52, S147-S153. <https://doi.org/https://doi.org/10.33588/rn.52S01.2010816>
- Oberman, L. M., Enticott, P. G., Casanova, M. F., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., & McCracken, J. T. (2016). Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 9(2), 184-203. <https://doi.org/10.1002/aur.1567>
- Oberman, L. M., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2014). Modulation of corticospinal excitability by transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder [Original Research]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(627). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00627>
- Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2015). Use of transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 524-536. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1960-2>
- OMS. (2020). *Desarrollo en la adolescencia*. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/es/
- Panerai, S., Tascia, D., Lanuzza, B., Trubia, G., Ferri, R., Musso, S., Alagona, G., Di Guardo, G., Barone, C., Gaglione, M. P., & Elia, M. (2014). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in performing eye-hand integration tasks: four preliminary studies with children showing low-functioning autism. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 18(6), 638-650. <https://doi.org/10.1177/1362361313495717>
- Papalia, D. E., Olds, S. W., Feldman, R. D., Bari, S. M. O., & Sierra, A. P. (2009). *Psicología del desarrollo: de la infancia a la adolescencia*. McGraw-Hill/Interamericana de México.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D., & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37, 127-152.
- Pierce, K., Gazestani, V. H., Bacon, E., Barnes, C. C., Cha, D., Nalabolu, S., Lopez, L., Moore, A., Pence-Stophaeros, S., & Courchesne, E. (2019). Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatrics*, 173(6), 578-587. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.0624>
- Port, R. G., Oberman, L. M., & Roberts, T. P. (2019). Revisiting the excitation/inhibition imbalance hypothesis of ASD through a clinical lens. *The British journal of radiology*, 92(1101), 20180944-20180944. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180944>
- Prent, N., & Smit, D. J. A. (2020). The dynamics of resting-state alpha oscillations predict individual differences in creativity. *Neuropsychologia*, 142, 107456. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107456>
- Säisänen, L., Määttä, S., Julkunen, P., Niskanen, E., Kallioniemi, E., Gröhn, H., Kemppainen, S., Lakka, T. A., Lintu, N., Eloranta, A.-M., Vanninen, R., Makkonen, I., & Könönen, M. (2019). Functional and structural asymmetry in primary motor cortex in Asperger syndrome: A navigated TMS and imaging study. *Brain Topography*, 32(3), 504-518. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00704-0>
- Sokhadze, E., Baruth, J., Sears, L., Sokhadze, G., El-Baz, A., & Casanova, M. (2012). Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(2), 91-102. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9182-5>
- Sokhadze, E. M., Casanova, M. F., El-Baz, A. S., Farag, H. E., Li, X., & Wang, Y. (2016). TMS-based neuromodulation of evoked and induced gamma oscillations and event-related potentials in children with autism. *NeuroRegulation*, 3(3), 101-101.
- Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Sears, L. L., Opris, I., & Casanova, M. F. (2014a). rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism. *Frontiers*

- in *Systems Neuroscience*, 8, 134. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00134>
- Sokhadze, E. M., El-Baz, A. S., Tasman, A., Sears, L. L., Wang, Y., Lamina, E. V., & Casanova, M. F. (2014b). Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: an exploratory study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 39(3-4), 237-257. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9264-7>
- Sokhadze, E. M., Lamina, E. V., Casanova, E. L., Kelly, D. P., Opris, I., Tasman, A., & Casanova, M. F. (2018). Exploratory Study of rTMS Neuromodulation Effects on Electrocortical Functional Measures of Performance in an Oddball Test and Behavioral Symptoms in Autism. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 12, 20. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00020>
- Sokhadze, G., Casanova, M. F., Kelly, D., Casanova, E., Russell, B., & Sokhadze, E. M. (2017). Neuromodulation based on rTMS affects behavioral measures and autonomic nervous system activity in children with autism. *NeuroRegulation*, 4(2), 65-65.
- Veenstra-VanderWeele, J., & Blakely, R. D. (2012). Networking in autism: leveraging genetic, biomarker and model system findings in the search for new treatments. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 196-212. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.185>
- Wagner, T., Rushmore, J., Eden, U., & Valero-Cabre, A. (2009). Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 45(9), 1025-1034. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.002>
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(1), 24. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-24>
- Wang, Y., Hensley, M. K., Tasman, A., Sears, L., Casanova, M. F., & Sokhadze, E. M. (2016). Heart Rate Variability and Skin Conductance During Repetitive TMS Course in Children with Autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(1), 47-60. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9311-z>
- Yang, Y., Wang, H., Xue, Q., Huang, Z., & Wang, Y. (2019). High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied to the Parietal Cortex for Low-Functioning Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Series. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 293. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00293>
- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., Siebner, H. R., Classen, J., Cohen, L. G., & Rothwell, J. C. (2008). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation*, 1(3), 164-182. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.006>

AGRADECIMIENTOS:

Al financiamiento del proyecto DGAPA-PAPIIT-UNAM AG200619

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés asociado al presente trabajo.