

REVISIÓN

Evidencias actuales sobre la estimulación magnética transcraneal y su utilidad potencial en la neurorrehabilitación postictus: Ampliando horizontes en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular



M. León Ruiz^{a,*}, M.L. Rodríguez Sarasa^b, L. Sanjuán Rodríguez^c, J. Benito-León^{d,e,f}, E. García-Albea Ristol^{g,h} y S. Arce Arce^{i,j}

^a Servicio de Neurología, Clínica San Vicente, Madrid, España

^b Departamento de Gerencia, Clínica San Vicente, Madrid, España

^c Departamento de Dirección de Gestión Sanitaria, Clínica San Vicente, Madrid, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

^g Servicio de Neurología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^h Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

ⁱ Servicio de Psiquiatría, Clínica San Vicente, Madrid, España

^j Departamento de Dirección Médica, Clínica San Vicente, Madrid, España

Recibido el 25 de septiembre de 2015; aceptado el 8 de marzo de 2016

Accesible en línea el 6 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Afasia;
Disfagia;
Estimulación magnética transcraneal;
Ictus;
Neuroplasticidad;
Neurorrehabilitación

Resumen

Introducción: La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) constituye una realidad terapéutica en la rehabilitación postictus, ya que confiere efectos neuroprotectores incidiendo favorablemente en la modulación de la neuroplasticidad (NP), ayudando así al cerebro en su capacidad para readaptar circuitos neuronales y, con ello, la restauración y adquisición de nuevas habilidades compensatorias.

Desarrollo: Búsqueda de artículos en PubMed, últimos libros y recomendaciones de las guías de práctica clínica y sociedades científicas publicadas más relevantes, referentes al uso terapéutico de la EMTr en la rehabilitación de pacientes con ictus. Se incluyen las evidencias y recomendaciones según los criterios de la International Federation of Clinical Neurophysiology (2014) al respecto.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pistolpete271285@hotmail.com (M. León Ruiz).

Conclusiones: La identificación de pacientes con ictus subsidiarios de recibir EMTr es importante para acelerar la fase de recuperación. La EMTr ha demostrado ser segura y efectiva para tratar los déficits que aparecen tras un ictus. Los pulsos electromagnéticos excitatorios e inhibitorios aplicados en el hemisferio cerebral ipsilateral o contralateral a la lesión, respectivamente, así como a nivel transcaloso para regular la comunicación interhemisférica cerebral, nos brindan la posibilidad de optimizar la actividad cerebral funcional. Los diferentes estudios realizados sobre EMTr han demostrado la mejoría de los trastornos motores, la afasia, la disartria, la disfagia orofaríngea, la depresión y las dificultades perceptivo-cognitivas que aparecen en estos pacientes. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos controlados, aleatorizados, bien diseñados, que incluyan a un mayor número de pacientes, para poder recomendar con un mayor nivel de evidencia y de forma generalizada, la utilización adecuada de la EMTr en los enfermos afectados por un ictus.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Aphasia;
Dysphagia;
Transcranial magnetic stimulation;
Stroke;
Neuroplasticity;
Neurorehabilitation

Current evidence on transcranial magnetic stimulation and its potential usefulness in post-stroke neurorehabilitation: Opening new doors to the treatment of cerebrovascular disease

Abstract

Introduction: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a therapeutic reality in post-stroke rehabilitation. It has a neuroprotective effect on the modulation of neuroplasticity, improving the brain's capacity to retrain neural circuits and promoting restoration and acquisition of new compensatory skills.

Development: We conducted a literature search on PubMed and also gathered the latest books, clinical practice guidelines, and recommendations published by the most prominent scientific societies concerning the therapeutic use of rTMS in the rehabilitation of stroke patients. The criteria of the International Federation of Clinical Neurophysiology (2014) were followed regarding the inclusion of all evidence and recommendations.

Conclusions: Identifying stroke patients who are eligible for rTMS is essential to accelerate their recovery. rTMS has proven to be safe and effective for treating stroke complications. Functional brain activity can be optimised by applying excitatory or inhibitory electromagnetic pulses to the hemisphere ipsilateral or contralateral to the lesion, respectively, as well as at the level of the transcallosal pathway to regulate interhemispheric communication. Different studies of rTMS in these patients have resulted in improvements in motor disorders, aphasia, dysarthria, oropharyngeal dysphagia, depression, and perceptual-cognitive deficits. However, further well-designed randomized controlled clinical trials with larger sample size are needed to recommend with a higher level of evidence, proper implementation of rTMS use in stroke subjects on a widespread basis.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Cuando los enfermos con un ictus superan el período agudo de convalecencia, deben recibir un tratamiento neurorrehabilitador precoz. En la actualidad, durante años se han investigado dianas terapéuticas que aceleren la recuperación de estos pacientes, pero seguimos careciendo de una terapia farmacológica globalmente aceptada y aprobada¹⁻⁵. En ocasiones, después del evento lesivo, los cambios organizativos de la actividad cerebral interneuronal de la zona afectada y las regiones sanas circundantes permiten recuperar las capacidades menoscabadas. La neurorrehabilitación sirve como ayuda para alcanzar este objetivo. En otras situaciones, desgraciadamente, la reorganización neuronal es

subóptima y el problema persiste y se cronifica. Es en este escenario donde surge la estimulación magnética transcranial (EMT), que desde mediados de la década de 1980 ha pasado de ser considerada una herramienta para el estudio del cerebro a convertirse en una realidad terapéutica en determinadas enfermedades neuropsiquiátricas. La base de esta terapia neurorrehabilitadora se fundamenta en que el cerebro es una entidad dinámica adaptable a los cambios homeostáticos internos y externos. Dicha capacidad de adaptación o neuroplasticidad (NP) está presente también en las personas que han sufrido un daño cerebral adquirido. El grado de recuperación y el pronóstico funcional de estos pacientes se ven supeditados a que esa NP se complete de una forma adecuada¹⁻⁶. La EMT es una técnica segura y



Figura 1 Equipo moderno de EMT.

no invasiva, que nos permite armonizar estos cambios neuronales, siempre que se ponga en práctica por un equipo médico cualificado con experiencia (fig. 1). Sus aplicaciones son múltiples y cada vez más amplias, gracias a los trabajos de investigación que están surgiendo cada año¹⁻⁹.

En este documento se hace una revisión sistemática de la literatura recopilada en los artículos, libros y guías de práctica clínica (GPC) más reseñables, publicados desde 1985 (año en que surgió el primer estimulador magnético transcraneal) hasta 2015, acerca de las bases, utilidades diagnóstico-terapéuticas de la EMT y, sobre todo, su incorporación al tratamiento neurorrehabilitador del paciente con ictus.

Desarrollo

Organización normal del lenguaje

El hemisferio cerebral izquierdo es el asiento anatomofuncional del lenguaje en el 96% de las personas diestras y el 70% de las zurdas. Dentro del hemisferio izquierdo la organización del lenguaje sigue unas vías anatómicas elementales para los aspectos básicos de comprensión, repetición y emisión del lenguaje (fig. 2). Los estudios mediante tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética funcional (RMf) han confirmado que durante las diversas tareas del lenguaje, no solo se activan las áreas que conforman los nodos principales (cuya lesión produce las afasias de Broca, Wernicke, etc.) (fig. 3), sino otros muchos sistemas, como el de alerta (proyecciones talámicas), el de la modulación motora (ganglios basales), el del tono afectivo y la memoria (sistema límbico), etc. El lenguaje es el modelo perfecto para entender cómo el sistema nervioso central funciona como un todo^{10,11}.

Conceptualización de afasia

La afasia es una alteración adquirida en la capacidad para emitir, repetir y/o comprender el lenguaje (oral, escrito y/o gestual), con integridad de las estructuras neuromusculares formadoras del mismo. Expresa una lesión cortical en la

región perisilviana del hemisferio cerebral dominante (generalmente el izquierdo), aunque también existen casos de afasias cruzadas y por lesiones en ganglios basales (núcleo estriado y tálamo; véase apartado 1)^{1,10,11}. Las afasias comportan casi siempre trastornos del lenguaje escrito (agrafia) y de la lectura (alexia). El código de la escritura se altera tanto si es de base auditiva (lenguas occidentales) como si se sustenta en ideogramas (lenguas orientales). Los pacientes afásicos tienen afectadas todas sus capacidades de comunicación lingüística, incluyendo la gestual, por lo que también están afásicos en otros códigos que pudieran conocer (Morse, Braille, gestos de los sordomudos, etc.). La clínica de los pacientes afásicos dependerá de la localización y el tamaño de la lesión cerebral, así como de la capacidad de NP. La etiología es variada: un ictus (es la causa más frecuente), un traumatismo craneoencefálico, una encefalitis (con mayor preponderancia cuando se afectan los lóbulos frontales y/o temporales como en la herpética), una neoplasia cerebral, las demencias (especialmente la enfermedad de Alzheimer y en la demencia frontotemporal, pudiendo presentarse como el primer dato semiológico), etc.^{6,10-14}.

¿Qué es la estimulación magnética transcraneal?

Concepto

La EMT es una forma no invasiva de estimulación de la corteza cerebral, erigiéndose como una herramienta técnica que amplía el abanico de posibilidades de estudio e investigación en neurociencias, y en el tratamiento de diversas enfermedades neuropsiquiátricas. Permite la estimulación segura, indolora e incruenta del tejido nervioso (corteza cerebral, médula espinal, vías motoras centrales y nervios periféricos), además de regular de forma controlada la actividad cerebral (fig. 4). Entre los cambios derivados de la interacción de la EMT con la unidad celular-funcional cerebral que posee actividad eléctrica (la neurona), se encuentran los siguientes: electrofisiológicos (potenciales de membrana), bioquímicos y moleculares (señalización, neurotransmisores, genes, etc.) y celulares (crecimiento, diferenciación, etc.). Asimismo, la EMT también ejerce efectos sobre la conducta, el humor, la memoria, la mielinización y la NP^{6,15,16}.

Historia

Hans Christian Ørsted encontró datos que relacionaban los procesos magnéticos y eléctricos, proponiendo en 1821 el electromagnetismo. En 1830-1832 Michael Faraday puso de manifiesto la teoría relacional existente entre un campo magnético y otro eléctrico (fig. 5), enunciada de forma completa finalmente por James Clerk Maxwell. En 1959, Kolin et al. demostraron que un campo magnético fluctuante podía estimular un músculo periférico en una preparación de rana. En 1980, Patrick Merton y Bert Morton, del National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square (Londres), fueron los primeros en emplear esta técnica para producir una estimulación a nivel de la corteza cerebral motora, registrando un potencial de acción motor; sin embargo, serían Barker et al., del Departamento de Medicina Física de la Universidad de Sheffield (Reino Unido), quienes en 1985 conseguirían desarrollar un estimulador capaz de despolarizar neuronas corticales y evocar

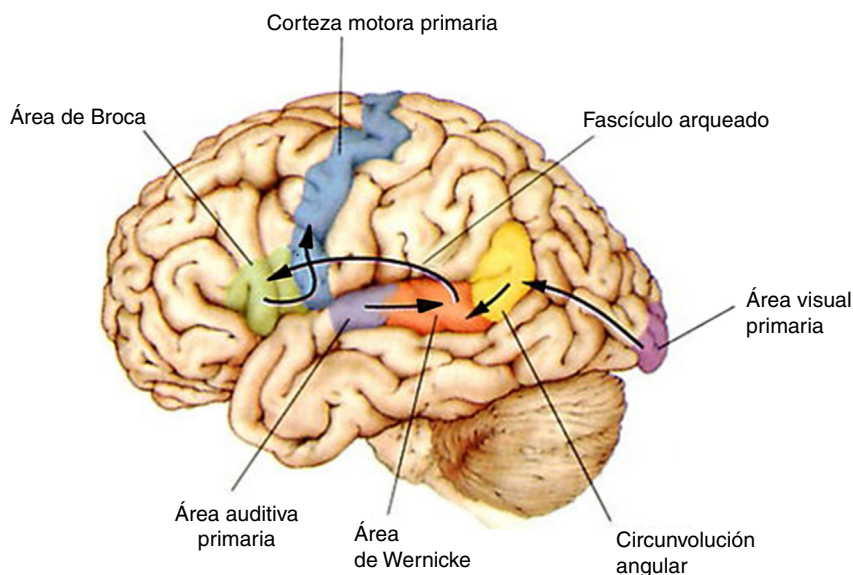


Figura 2 Vías funcionales implicadas en la comprensión, la repetición y la expresión del lenguaje escrito, gestual y oral, según el modelo de Wernicke-Geschwind. Dentro del hemisferio izquierdo la organización del lenguaje sigue unas vías anatómicas elementales para los aspectos básicos de la comprensión, la repetición y la emisión del lenguaje. La recepción de los sonidos se hace en la corteza auditiva, bilateralmente, a nivel de la circunvolución temporal superior (*área auditiva primaria*), y su descodificación en términos lingüísticos, en la porción posterior de la corteza temporal izquierda (*área de Wernicke*), que da acceso a otras áreas o redes corticales que asignan un significado a las palabras. La lectura implica que la percepción mediada por el *área visual primaria* (bilateral), pase a otras áreas asociativas parietooccipitales para el reconocimiento de las palabras y las frases (muy en especial la circunvolución o giro fusiforme izquierdo, en la superficie inferior del lóbulo temporal, donde hay una estación clave en el reconocimiento de las palabras), y que alcance la *circunvolución angular* que sirve de estación intermodal con la información lingüística auditiva. Tanto para la repetición como para la producción de un lenguaje espontáneo, la información auditiva debe pasar a través del *fascículo arqueado* hacia la región frontal inferior izquierda (*área de Broca*), responsable de la producción del lenguaje, aunque se sabe que esta área participa en otras funciones, como la comprensión de las acciones de otras personas (sistema de las neuronas «en espejo»). Para la articulación del habla y/o la producción de la escritura, la información elaborada en el área de Wernicke, área de Broca y zonas asociativas próximas, debe alcanzar finalmente la *corteza motora primaria*^{10,11}. Adaptada con permiso de Bear et al., 1998¹⁰.

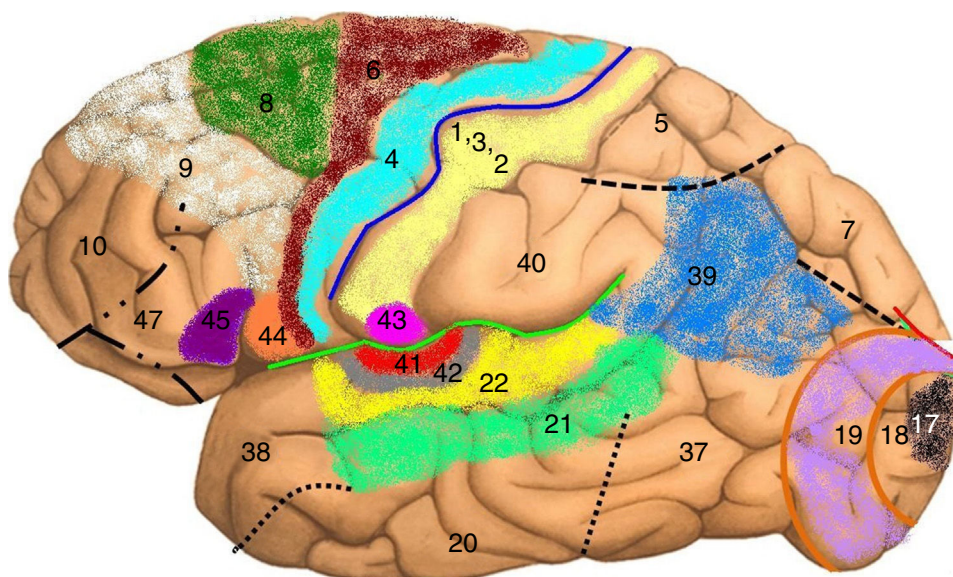


Figura 3 Diagrama topográfico con las áreas de Brodmann para *Homo sapiens*. Definidas y numeradas de la 1 a la 52 por Korbinian Brodmann en 1909 usando la tinción de Nissl. Un área de Brodmann es una región de la corteza cerebral definida sobre la base de su citoarquitectura. Área 4: corteza motora primaria; área 17: corteza visual primaria; área 22: área de Wernicke; área 41: corteza auditiva primaria; áreas 44 y 45: área de Broca.

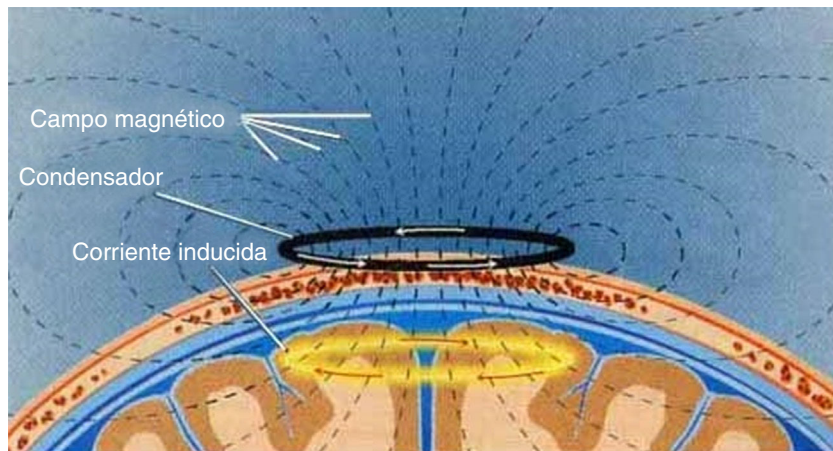


Figura 4 Inducción electromagnética. Esquema de la aplicación de la EMT.

movimientos hemicorporales, al activar vías corticoespinales, para evaluar en un ser humano la integridad de las vías motoras centrales¹⁵. Posteriormente, en el año 1987, lo aplicaron en pacientes con esclerosis múltiple demostrando el enlentecimiento de las vías motoras, así como las ventajas de esta técnica frente a la estimulación eléctrica transcraneal. Desde entonces, se ha producido un incremento exponencial de las aplicaciones de la EMT en la investigación y la práctica clínica^{6,15-19}.

Fundamentos

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética, descubierto por Michael Faraday en 1831. Dicho principio consiste en que todo campo eléctrico genera perpendicular a él un campo magnético, y viceversa (fig. 4). En la EMT, se aplica un pulso de corriente eléctrica, procedente de un condensador, que fluye a través de una bobina de hilo conductor de cobre, recubierta de una carcasa de

plástico, situada sobre la cabeza del paciente, generando un campo magnético perpendicular a la misma (fig. 6). La frecuencia de cambio de este campo magnético determina la inducción de una corriente eléctrica secundaria en cualquier material conductor cercano^{6,15-20}. En el momento en que un pulso de corriente es conducido por la bobina de estimulación, se establece un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota craneal sin atenuarse (solamente decae con el cuadrado de la distancia). Las bobinas de estimulación más utilizadas son la circular y la que tiene forma de 8. La bobina circular produce un campo eléctrico más amplio, posibilitando la estimulación simultánea de los 2 hemisferios cerebrales. En cambio, la bobina en forma de 8 determina un campo electroestimulador más localizado (fig. 7)^{6,15-22}. Estos pulsos magnéticos de intensidad específica dan lugar a una despolarización selectiva de neuronas de la corteza cerebral, ubicadas 1,5-2 cm por debajo de la bóveda craneal. La corriente eléctrica actúa sobre las neuronas inhibiendo o estimulando sus efectos, modulando la energía obtenida a partir de sus orgánulos mitocondriales y afectando, en definitiva, a su función, como mensajeros de señales eléctricas, y a su supervivencia. Todo ello dependerá de la forma, el tamaño, el tipo y la orientación de la bobina, la fuerza (intensidad) del campo magnético y la

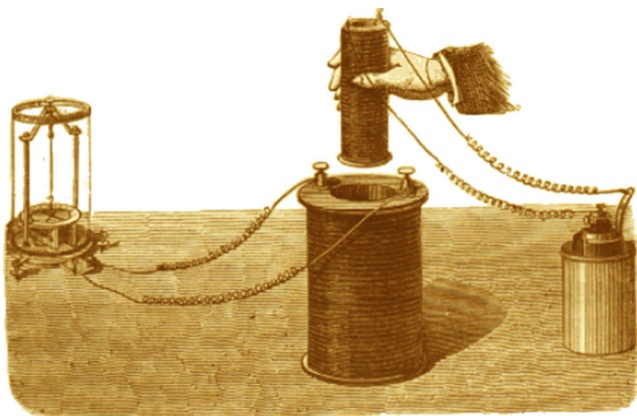


Figura 5 El gran descubrimiento de Faraday se produjo cuando enrolló 2 solenoides de alambre de cobre alrededor de un armazón cilíndrico de hierro y encontró que cuando hacía pasar una corriente por un solenoide, otra corriente era temporalmente inducida en el otro solenoide. Este fenómeno se conoce como inducción mutua. El artilugio original de Faraday, aún se expone en el museo que lleva su nombre de la Royal Institution en Londres.



Figura 6 Sesión de EMT en una paciente con una bobina en forma de 8.

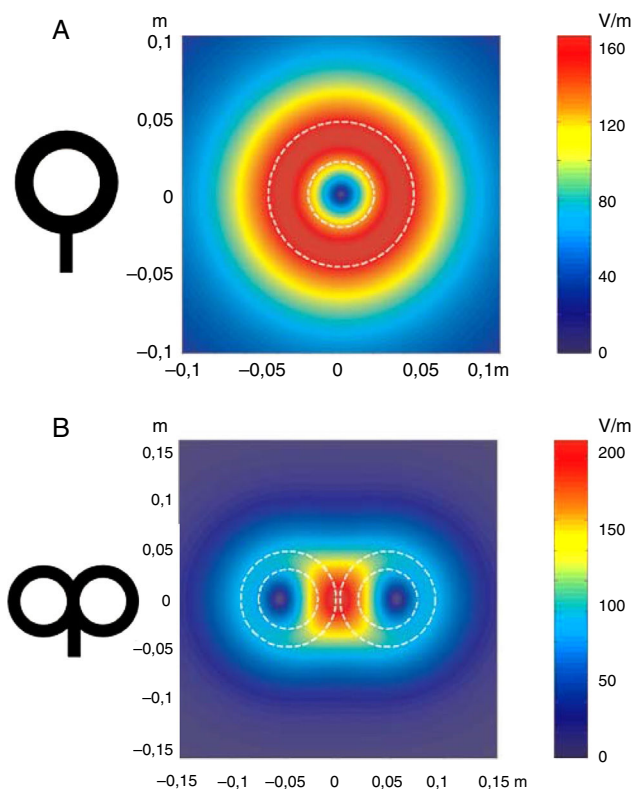


Figura 7 Distribución de los campos eléctricos inducidos por una bobina de estimulación circular (A) y una bobina en forma de 8 (B). La bobina circular tiene 41,5 mm de diámetro en la espira interior, 91,5 mm en la espira exterior (promedio de 66,5 mm) y 15 espiras de hilo de cobre. La bobina en forma de 8 tiene 56 mm de diámetro en la espira interior, 90 mm de diámetro en la espira exterior (promedio de 73 mm) y nueve espiras de hilo de cobre en cada ala. La morfología externa de cada espira se dibuja con líneas blancas discontinuas sobre la imagen de los campos inducidos. La amplitud del campo eléctrico se calcula para un plano 20 mm por debajo en un modelo realístico de la bobina ($di/dt = A/\mu s$). di/dt representa la derivada de la intensidad de la corriente con respecto al tiempo (pendiente de crecimiento de la corriente), cuya relación está dada en amperios por microsegundo ($A/\mu s$). Si una intensidad pasa de 0 a 40 A en $2\mu s$, se obtiene una relación $di/dt = 40 A/2\mu s$, simplificando, $20 A/\mu s$.

m: metros; V/m: voltios/metro.

Adaptada con permiso de Pascual-Leone et al., 2008¹⁵.

frecuencia y la duración de los pulsos magnéticos transferidos (fig. 8)^{6,15-25}:

- La EMT simple produce un único pulso o estímulo sobre una determinada región cerebral, que despolariza neuronas corticales, originando un potencial evocado motor (PEM) en un área muscular del hemicuerpo contralateral.
- La EMT con pulsos apareados genera 2 estímulos de idéntica o diferente intensidad (separados por un intervalo de varios milisegundos), los cuales se aplican sobre un área cortical o sobre diferentes áreas. Esta técnica permite explorar la excitabilidad intra y corticocortical, además

de la integridad de la conectividad interhemisférica y el tiempo de conducción transcaloso.

- La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) crea un tren de pulsos de baja (≤ 1 Hz, con un rango de 0,5-1 Hz) o alta frecuencia (≥ 5 Hz, con un rango de 5-20 Hz), durante tiempos muy cortos (milisegundos), proporcionando la capacidad de producir cambios en la excitabilidad corticoespinal, ocasionando efectos reguladores neuronales que perduran más allá del tiempo que abarca la propia sesión de EMTr. Estas propiedades la han convertido en la modalidad de EMT más empleada con fines terapéuticos.

Mecanismos y efectos desencadenados por la estimulación magnética transcraneal repetitiva

Los mecanismos más íntimos (bioquímicos, moleculares y celulares) por los que la EMTr produce sus efectos terapéuticos están empezando a descubrirse y entenderse. Uno de ellos es su habilidad como moduladora de la formación de ciertos genes de expresión inmediata temprana, como *c-Fos* y *c-Jun*, colaboradores en la respuesta inicial y precoz ante el daño cerebral, la NP y la neurodegeneración. Estos genes regulan la expresión de varios factores de crecimiento, como el factor neurotrófico derivado del cerebro que se ha visto presente en la NP. Además, la EMTr interfiere en los fenómenos de apoptosis y favorece la producción de energía mitocondrial y el equilibrio oxidativo intraneuronal y en el tejido cerebral; todo ello modificando la regulación y la actividad de ciertos factores de transcripción asociados con la apoptosis (factor nuclear kappa B), el daño oxidativo (*nuclear factor erythroid 2 [NF-E2]-related factor 2 [Nrf2]*) y la producción de citocinas proinflamatorias. Por último, desde un punto de vista funcional, a través de la NP regula la producción y liberación de los neurotransmisores N-metil-D-aspartato (NMDA) y α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico, y neurohormonas como la dopamina, la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el glutamato y la melatonina^{6,15-30}.

Papel de la integración sensitivomotora

La integración sensitivomotora se basa en el procesamiento cerebral continuo de sensaciones aferentes, que alcanzan múltiples áreas del córtex cerebral (áreas asociativas) y que dan lugar a la actividad motora. Después de una lesión cerebral, áreas corticales remotas a las comprometidas pueden reorganizarse para incrementar el rendimiento y el aprendizaje motor. Uno de los métodos de reorganización consiste en regular las interacciones entre la corteza motora primaria ipsilateral y contralateral a la lesión. Este escenario resulta interesante, ya que tareas motoras complejas precisan una comunicación cerebral interhemisférica. La EMTr aplicada al área ipsilateral o contralateral a una lesión cerebral puede generar patrones motores variados según su frecuencia de estimulación^{6,15-30}.

Aplicación y uso actual de la estimulación magnética transcraneal

1. *Aplicaciones en Neurofisiología.* Los fundamentos fisiológicos de la EMT se basan en que un estímulo único, de una intensidad y orientación concretas, produce una despolarización neuronal seguida de un potencial de acción

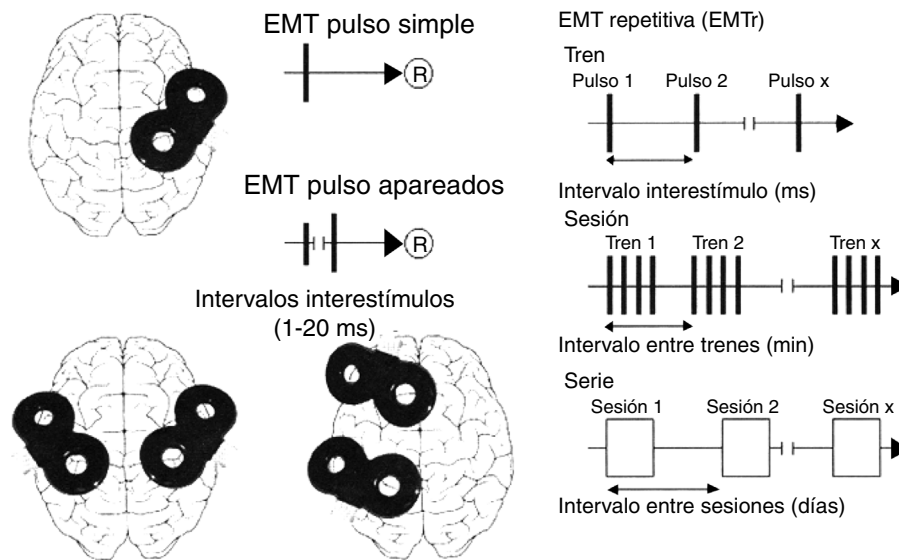


Figura 8 Esquema iconográfico de las modalidades de aplicación de la EMT: pulsos simples, pulsos apareados en una o 2 áreas diferentes del cerebro y EMTr (lenta —de baja frecuencia— ≤ 1 Hz y rápida —de alta frecuencia— ≥ 5 Hz).

®: respuesta.

Adaptada con permiso de Pascual-Leone et al., 2008¹⁵.

que genera una respuesta postsináptica excitadora de 1 ms seguida de un potencial postsináptico inhibitor de 100 ms. Así, el efecto local de la EMT, consiste en interrumpir la actividad normal neuronal, aumentando el tiempo refractario, regulando el patrón de descarga normal. La EMT en Neurofisiología se utiliza fundamentalmente para la exploración de las áreas motoras corticales y la conducción de la vía corticoespinal^{6,15-42}.

2. **Aplicaciones en redes neuronales.** Estudios neuropsicológicos, neurofisiológicos y de neuroimagen en animales y seres humanos enuncian que el procesamiento cognitivo y el comportamiento son fruto de interacciones entre regiones cerebrales distantes ligadas a redes neurales funcionales. Según el principio de diasquisis, el impacto de la EMT sobre un área concreta, afecta a nodos corticales y subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, y gracias a la interconectividad cerebral, dicho impacto puede alcanzar zonas profundas del encéfalo^{36,37}. Esto traduce que la activación o inhibición de una zona concreta produce efectos a distancia, que dependen del carácter excitador o inhibitor que induce sobre ellos el área modulada^{6,15-55,8}.
3. **Aplicaciones terapéuticas.** Hoy en día se conoce que la EMTr, incidiendo favorablemente en la NP, confiere efectos neuroprotectores que ayudan, al menos temporalmente, a personas afectadas por diversas enfermedades neuropsiquiátricas. Por todo ello, se ha investigado el posible uso de la EMTr como tratamiento coadyuvante de las siguientes enfermedades y trastornos (si bien aún se precisan estudios más amplios y mejor diseñados para clarificar el nivel de evidencia exacto de la aplicación de la EMTr en gran parte de ellos)^{6,15-55,8,56-71}:
 - **Procesos psiquiátricos:** trastornos del estado de ánimo (depresión mayor resistente al tratamiento médico, depresión posparto, distimia, manía, trastorno bipolar,

etc.), esquizofrenia, trastornos de ansiedad (trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés posttraumático, etc.), autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, disfemia, trastornos por abuso de sustancias, enuresis nocturna monosintomática, etc.

- **Enfermedades neurológicas:** ictus, epilepsia farmacorretractaria, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, distonía focal, traumatismo craneoencefálico, trastornos de la marcha, migraña con aura, neuralgia del trigémino, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, etc.
- **Otros procesos nosológicos:** dolor crónico en el síndrome del miembro fantasma, dolor neuropático, fibromialgia, dolor visceral, síndrome de dolor regional complejo tipo I (antigua distrofia simpático-refleja), dolor facial atípico, tinnitus, etc.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva aplicada en el paciente con ictus

El ictus en Occidente, aunque su incidencia es mayor en hombres que en mujeres, es la primera causa de muerte en estas y la segunda en ellos (a continuación de las enfermedades coronarias), la primera causa de discapacidad en adultos y la segunda causa de demencia (tras la enfermedad de Alzheimer)^{72,73}. Después de presentar un ictus, ya desde la fase aguda poslesional, se puede establecer un proceso de NP. Dicho fenómeno está condicionado por factores genéticos, edad del paciente, grado de dependencia previo al evento lesivo, la precocidad con la que se inicie la neurorrehabilitación, apoyo sociofamiliar, complicaciones intercurrentes, así como por la localización, intensidad, naturaleza y extensión de esa lesión cerebral. La neurorrehabilitación pretende guiar esta capacidad de readaptación, de manera que sea lo más funcional posible para el paciente²⁻⁵⁵. La EMT en el ictus puede usarse como técnica de mapeo cerebral para cuantificar varios parámetros de la electrofisiología cortical y además como técnica de tera-



Figura 9 Imagen representativa de un corte coronal de un cerebro humano. Modalidades de EMTr para fomentar la NP y, por ende, la neurorrehabilitación más precoz del paciente con un ictus. EMTr a baja frecuencia (≤ 1 Hz) en el hemisferio cerebral sano, contralateral a una lesión vascular corticosubcortical (zona sombreada más oscura con rayas horizontales), para disminuir la inhibición recíproca ejercida sobre el hemisferio afecto (A). EMTr a alta frecuencia (≥ 5 Hz) en el hemisferio ipsilateral a la lesión, para estimular la actividad neuronal y favorecer la reorganización de las redes interneuronales (B). Adaptada con permiso de Edwardson et al., 2013⁷.

pia regenerativa. Las limitaciones de la EMT para el mapeo cerebral solo residen en la dificultad de interpretación de las medidas realizadas por los diferentes investigadores. De hecho, las técnicas de mapeo cerebral han sido vitales para la comprensión de los mecanismos moleculares, celulares y funcionales en la recuperación postictus. Acoplado la EMT con técnicas de neuroimagen pueden representarse los diferentes circuitos cerebrales tras su estimulación. En cuanto a sus efectos terapéuticos, la EMT puede focalizarse hacia la mejora de la NP, y con ello, la de los síntomas y signos asociados al ictus^{6,15-55,8,56}:

1. **Neuroplasticidad.** Los datos de la literatura muestran efectos significativos de la EMTr sobre la NP, lo cual puede tener un doble papel al facilitar o inhibir las conexiones sinápticas neurales. La mayor parte de la clínica generada después del ictus no se debe a la lesión en sí, sino a la hiperactividad registrada en el hemisferio intacto, que indirectamente inhibe al lesionado. La EMTr de baja frecuencia (≤ 1 Hz) aplicada sobre el hemisferio sano normaliza la activación cortical difusa de las áreas motoras primaria y secundaria de ambos hemisferios cerebrales, reactivando el área cortical lesionada que había sido inhibida, favoreciendo su excitabilidad y la recuperación motora. Sin embargo, la EMTr de alta frecuencia (≥ 5 Hz) incrementa la excitabilidad cortical y puede ser aplicada para producir una estimulación neuronal de la corteza cerebral del hemisferio lesionado. Es decir, la EMTr acelera los mecanismos de NP, reorganizando las conexiones cerebrales, lo cual acarrea una mayor eficiencia de las redes interneuronales del área cerebral afectada (fig. 9)^{6,15-55,8,56}.
2. **Recuperación motora.** La EMTr y el reaprendizaje motor orientado a tareas inducen mecanismos de NP por activación de los receptores glutamatérgicos del tipo NMDA e inhibición del sistema GABAérgico^{6,15-55,8,56}. Un estudio desarrollado en 15 pacientes con hemiparesia crónica tras un ictus demostró que la EMTr a 10 Hz provocaba un aumento en la amplitud del PEM en los pacientes tratados

respecto a los no tratados con este procedimiento. Esta situación se vinculó a mejoras en el rendimiento motor, valorado por la ejecución dactilar de tareas secuenciales motoras^{6,74,75}. Otros estudios han demostrado que la aplicación de EMTr a altas frecuencias en el hemisferio lesionado junto con neurorrehabilitación producía mejoría en los miembros superiores, excepto en los casos en que la terapia consistió en forzar la mano debilitada por inhabilitación de la sana⁷⁶. También se ha discutido la efectividad de la EMTr dependiendo del tipo de ictus y los datos revelan un mejor resultado cuando este es subcortical^{6,77}. Por otro lado, la EMTr aplicada en el lado contralateral a la lesión parece mejorar la actividad motora. Así, pacientes sometidos a EMTr inhibitoria (≤ 1 Hz) en el hemisferio contralateral a la lesión y a rehabilitación motora han encontrado mejorías del déficit motor, ya que el área lesionada estaba inhibida por el área contralesionada a través de la vía transcallosa. La EMTr redujo la amplitud del PEM en la corteza motora primaria contralesionada (lado opuesto al área de lesión) y la duración de la inhibición de la vía transcallosa, permitiendo un mayor movimiento de pinza de la mano afectada^{6,78,79}. Los resultados arrojados por los estudios que analizan la efectividad de la EMTr, indican que la EMTr de baja frecuencia focalizada en el hemisferio cerebral contralesionado al lesionado muestra mejores efectos⁸⁰⁻⁸³. En otro sentido, la aplicación de estimulación *theta burst*, un tipo de EMT que consiste en descargas magnéticas repetitivas en forma de ráfagas de alta frecuencia y baja intensidad (3 pulsos de 50 Hz repetidos cada 200 ms) ha tenido connotaciones discordantes. Este tipo de estimulación, cuando se aplica sobre la corteza motora sana de pacientes con ictus, aumenta los PEM, disminuye la excitabilidad cortical del hemisferio sano, estimula mecanismos de NP y determina mayor recuperación funcional a los 6 meses del ictus⁸⁴. Existen 2 modalidades, una intermitente con efecto excitador en la corteza (2 aplicaciones separadas 10 s) y otra continua que causa inhibición cortical. En estudios cruzados de la modalidad intermitente aplicada en el área lesionada frente a la continua en el área contralateral a la lesión, la modalidad intermitente resultó efectiva en la regeneración motora, mientras los efectos positivos de la modalidad continua desaparecieron después de la aplicación⁸⁵⁻⁸⁷. Sin embargo, en el estudio más amplio realizado al respecto, la rehabilitación motora seguida de estimulación *theta burst* continua o intermitente no desencadenó una mejoría significativa con respecto a los pacientes que no la recibieron⁸⁸. Por su parte, los estudios con EMT de tipo *theta burst* continua aplicada a la zona contralateral a la lesión en 2 áreas diferentes de la corteza (motora y somatosensorial) concluyeron que, aunque ambas mejoraron la función motora, fue más efectiva la aplicada en el área somatosensorial^{6,89}.

3. **Afasia y disartria.** El tratamiento mediante EMTr resulta más efectivo, atendiendo a la literatura científica publicada, en la afasia motora o en afasias mixtas de predominio motor. La recuperación depende de 3 actividades postictus: 1) reclutamiento de regiones perilesionadas o lesionadas en el hemisferio izquierdo para tareas relativas al lenguaje; 2) adquisición de habilidades lingüísticas en el hemisferio derecho, y 3) activación

disfuncional del hemisferio no dominante que puede interferir en la recuperación del lenguaje^{6,15-55,8,56}. Se ha probado que los pacientes afásicos no fluentes presentan una mayor hiperexcitabilidad cortical en el área homóloga a la de Broca en el hemisferio derecho. La aplicación de EMTr en pacientes con afasia crónica en la parte anterior del área de Broca (*pars triangularis* de la circunvolución frontal inferior, área 45 de Brodmann) en el hemisferio derecho, durante 10 min, a una frecuencia inhibitoria de 1 Hz y una intensidad correspondiente al 90% del umbral del PEM, desencadenó una mejoría transitoria en la sensación de seguridad y tiempo de reacción en identificación de imágenes. Sin embargo, su aplicación en el área posterior de la *pars triangularis* generó el efecto contrario. Por su parte, el diseño y el desarrollo de un estudio más prolongado sobre el efecto de la EMTr en la *pars triangularis* derecha resaltó que la aplicación de pulsos de 1 Hz, durante 20 min, 5 días a la semana por 2 semanas, conlleva mejoras que persisten hasta 8 meses después de la estimulación^{6,90-93}. Varios trabajos posteriores han contribuido a corroborar que la EMTr inhibitoria de la *pars triangularis* derecha, por sí sola o en combinación con una presión positiva de aire continua (en un paciente con afasia crónica y apnea del sueño) mejora los trastornos del lenguaje tanto en la identificación de imágenes como en el lenguaje espontáneo. Durante el desarrollo de estos estudios se apreció que las resoluciones del lenguaje en la afasia de pacientes crónicos dependen de la anatomía del área lesionada. Cuando esta compromete un área muy extensa, implicando más allá del giro frontal inferior (al giro frontal medio), la EMTr no parece dar resultados positivos. La explicación a este efecto de los pulsos electromagnéticos en la mejora de la afasia probablemente no esté en la reorganización de las redes neuronales entre hemisferio derecho e izquierdo, sino más bien en el hecho de que la inhibición desencadenada por la EMTr a 1 Hz suprime la actividad de otra región cortical que podría contribuir al retraso en la recuperación del lenguaje gramatical^{6,94-97}. La EMTr también se ha aplicado, guiada mediante técnicas de imagen de RMf, en zonas contralaterales a las más activas registradas durante diferentes pruebas de lenguaje. En un estudio, se aplicaron estímulos magnéticos inhibitorios a 2 pacientes en el lóbulo frontal derecho y a otros 2 en el izquierdo (1.200 pulsos de estimulación en 20 min en 10 sesiones de 6 días), y se obtuvieron modestos resultados en ambos en cuanto a habla espontánea, repetición, escritura y reconocimiento de imágenes, que duraron al menos hasta 4 semanas después del tratamiento. Otras sesiones aplicadas en el área de Wernicke del hemisferio izquierdo han sido favorables en la mejora del lenguaje^{6,98}. En un reciente estudio, la EMTr a 10 Hz, utilizada diariamente durante 3 semanas sobre el giro frontal inferior izquierdo, produjo un descenso de la actividad en el giro frontal inferior derecho y una activación del izquierdo, que resultó en una mejora en los test de repetición, nominación y comprensión. También se incrementó la actividad del área motora suplementaria derecha, lo cual indica que la mejoría de la afasia podría deberse a que la EMTr interfirió sobre la alteración existente tras el ictus, en la conectividad interhemisférica^{6,99}. Posteriormente, en un estudio

efectuado sobre pacientes con ictus y disartria en fase subaguda, se empleó como adyuvante al tratamiento logopédico, EMTr a 1 Hz diaria durante 2 semanas, sobre el córtex motor contralateral a la lesión (localizando la zona exacta de estimulación, a partir del registro del PEM más amplio, correspondiente al músculo orbicular de la boca); obteniendo una mejoría de la disartria superior en los pacientes que formaban el subgrupo que recibía las sesiones de EMTr, siendo estadísticamente significativa en la tasa de repetición de la secuencia silábica (pa-ta-ka)¹⁰⁰.

4. *Disfagia orofaríngea*. Aunque su incidencia es del 50% en los pacientes con ictus, la disfagia orofaríngea se encuentra infraestimada e infradiagnosticada, constituyendo una causa de desnutrición y de neumonía broncoaspirativa, que incrementa la tasa mortalidad en estos pacientes (justificando hasta el 20-30% de las muertes postictus). Mientras el componente reflejo de la deglución depende de los centros localizados a nivel del tronco encefálico en la zona dorsolateral del bulbo raquídeo (tracto solitario, núcleo ambiguo y formación reticular), el inicio de la deglución es un acto voluntario que se ve influido por la integridad de las áreas motoras de la corteza cerebral^{6,101-108}. La disfagia orofaríngea produce 2 tipos de complicaciones: alteraciones en la eficacia de la deglución (lo que causa malnutrición y/o deshidratación) e inseguridad al deglutir (que puede llegar a producir neumonía por aspiración). La disfagia tras un ictus es consecuencia del daño producido en la corteza motora dominante. A diferencia de la afasia, la disfagia tiene una representación bilateral. La aplicación de EMTr de alta frecuencia excitatoria (5 Hz, 10 min al día durante 2 semanas), sobre la corteza motora contralesional (buscando una reorganización neural, tal como se produce espontáneamente después de un ictus), mejoró la deglución y el riesgo de aspiración tras el tratamiento durante las 2 semanas^{6,101-103}. Otros trabajos han buscado la recuperación disfágica, inhibiendo el área transcallosa de comunicación interhemisférica, aplicando la EMTr sobre el hemisferio sano (1 Hz, 20 min cada día durante 5 días), mientras que otros lo han hecho estimulando el hemisferio afectado (300 pulsos al 120% del umbral motor durante 5 días)¹⁰⁸. Inhibiendo el área transcallosa se ha observado una mejoría en la coordinación de la deglución, con un descenso en el tiempo de reacción para líquidos y pasta, aunque sin que se modifique el tiempo de tránsito oral y faríngeo, ni el tiempo de cierre laríngeo; además, la puntuación de aspiración para líquidos y pasta decreció^{109,110}. Mediante la estimulación del hemisferio cerebral afectado, la situación de mejoría en la disfagia se conservó durante 2 meses^{6,103}.
5. *Dificultades perceptivas y cognitivas*. La negligencia espacial unilateral es una alteración perceptiva que augura un mal pronóstico de recuperación funcional en los pacientes con ictus¹¹¹⁻¹¹⁵. La EMTr ha resultado efectiva en este tipo de trastornos postictales. En un estudio, la desatención hemiespacial después de un ictus que afectó al hemisferio derecho mejoró tras la aplicación de una sola sesión de 1 Hz sobre el área parietal izquierda, previa a una terapia comportamental de 10 días¹¹². En lo que concierne al efecto de la EMTr sobre la función cognitiva en este tipo de pacientes, un ensayo clínico

aleatorizado de carácter prospectivo desveló que la aplicación de EMTr sobre la corteza prefrontal no obtuvo una respuesta significativa sobre las funciones ejecutivas y cognitivas en los pacientes estudiados, pero sí demostró la mejoría del estado de ánimo de los pacientes tras la aplicación de una alta frecuencia repetitiva (10 Hz durante 10 días), sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (áreas 9 y 46 de Brodmann)^{6,116,117}.

6. **Depresión.** La depresión ha sido el trastorno más estudiado en la EMT, además es la alteración emocional más prevalente en los pacientes con ictus. Aunque la mayoría de los estudios coinciden en que es un método seguro y bien tolerado sobre el área prefrontal izquierda, aplicado diariamente y durante varias semanas, otros sugieren que el efecto antidepressivo depende del área donde se coloque la bobina y que incluso hay diferencias entre enfermos dentro de los límites de referencia de un mismo lóbulo cerebral. En pacientes que han presentado un ictus, la aplicación de una EMTr de alta frecuencia (10 Hz) en 10 sesiones durante 2 semanas, en el área prefrontal dorsolateral izquierda, resultó en una mejoría significativa de las alteraciones del estado de ánimo valoradas según la escala Beck Depression Inventory^{6,116}.
7. **Esquema de tratamiento en la afasia.** El protocolo de tratamiento de la afasia que hemos empezado a utilizar en la Clínica San Vicente está basado en el protocolo desarrollado por el Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation (BIDMC) de Boston, dirigido por Álvaro Pascual-Leone, el cual tiene como base de sustentación científica los diferentes trabajos de investigación llevados a cabo por Naeser et al.¹¹⁸⁻¹²². Consiste en 10 sesiones de EMTr (una sesión diaria durante los 10 días laborales de 2 semanas) de 20 min, seguidas de tratamiento logopédico intensivo (1 h diaria aproximadamente). Empleando una frecuencia de 1 Hz sobre el hemisferio cerebral derecho indemne, con el objetivo de disminuir la inhibición que pudiese ejercer sobre el área de Broca del hemisferio cerebral izquierdo afecto. Antes de iniciar la primera sesión de EMTr, se lleva a cabo una visita médica para comprobar que el paciente no presenta ninguna contraindicación y se encuentra en condiciones de colaborar en el tratamiento. También se realiza una valoración logopédica antes y después del tratamiento, así como visitas de seguimiento posteriores, para evaluar la respuesta a este tipo de terapia neurorehabilitadora combinada. Una vez que dispongamos de una amplia muestra, podremos analizar si las evidencias en cuanto a efectividad y seguridad arrojadas por los últimos estudios con EMTr se replican en nuestros pacientes con afasia postictus.

Efectos secundarios

La EMTr es una técnica segura. Algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos tras su aplicación, que se consideran leves y pasajeros, tal y como dolores a nivel cefálico y/o cervical, y que, en la infrecuente situación de persistencia, se mitigan mediante la toma de analgésicos convencionales. Por otro lado, el riesgo de presentar crisis epilépticas durante la EMTr es muy bajo y no se ha demostrado que la EMTr incremente el riesgo de desarrollar crisis

epilépticas, en pacientes epilépticos controlados, una vez finalizada la sesión de estimulación^{21,123-127}.

Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones relativas que la EMT tiene son mujeres en período de gestación y niños menores de 2 años. En cuanto a las absolutas se encuentran: pacientes que presenten una epilepsia no controlada y enfermos con dispositivos electrónicos corporales (marcapasos, desfibriladores implantables, estimuladores del nervio vago, electrodos de estimulación cerebral profunda, bombas de insulina, etc.), elementos ferromagnéticos intracraneales y/o en la superficie de 30 cm alrededor del área de tratamiento (placas, tornillos, válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, *stents*, bisutería, implantes cocleares y/o dentales, etc.), siendo segura en pacientes portadores de componentes sintetizados a partir de titanio, por ejemplo, *coils* o espirales endovasculares a nivel de aneurismas encefálicos^{21,123,124}.

Conclusiones

La EMTr ha demostrado ser una aliada técnica, de vanguardia, segura y efectiva para tratar algunas de las alteraciones que se manifiestan tras presentar un ictus. Igualmente, la EMTr ha resultado especialmente valiosa en ayudar a promover la regeneración cerebral por el mecanismo de NP. Los pulsos electromagnéticos excitatorios e inhibitorios aplicados en el hemisferio cerebral ipsilateral o contralateral a la lesión, respectivamente, así como a nivel transcaloso para modular la comunicación interhemisférica cerebral, nos brindan la posibilidad de optimizar la actividad cerebral funcional, así como conseguir una recuperación del área cerebral dañada en un tiempo menor. Los diferentes estudios llevados a cabo en el campo de la EMTr han corroborado la mejoría de los trastornos motores, la afasia, la disartria, la disfagia orofaríngea, la depresión y las dificultades perceptivas y cognitivas que aparecen en los pacientes con ictus¹⁻¹²⁷. Por el momento, desconocemos la duración más adecuada del tratamiento, el momento exacto de intervención y el protocolo estandarizado más idóneo. Seguramente en los años venideros, con el advenimiento de más estudios prospectivos, mejor diseñados, con muestras más amplias de pacientes y mayores tiempos de seguimiento, se obtendrá un nivel de evidencia científica superior, que permita dilucidar estas incógnitas y con ello la implementación de la EMTr en el *armamentarium* terapéutico del proceso de neurorehabilitación del paciente con daño cerebral adquirido secundario a un ictus. Sin olvidar nunca que este tratamiento potencial debe implementarse de manera holística e interdisciplinaria junto con otras técnicas de rehabilitación física y neurocognitiva. Y probablemente, en un futuro no muy lejano, se cosecharán resultados positivos más consistentes, en el tratamiento de otras enfermedades de índole neuropsiquiátrico.

Financiación

Nuestro trabajo ha sido redactado libremente, sin financiación por ninguna empresa o entidad pública o privada.

Conflicto de intereses

Todos los autores firmantes han aprobado la presentación de este manuscrito. No existen conflictos de intereses.

Agradecimientos

A todos los pacientes y trabajadores de la Clínica San Vicente.

Bibliografía

- Ferro B, Aragmende D. Importancia del logopeda para los pacientes con trastornos del lenguaje y de la deglución. En: Castillo Sánchez J, Jiménez Martín I, editores. *Reeducación funcional tras un ictus*. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015. p. 161–81.
- Figuerola J, Villamayor B, Antelo A. Rehabilitación del ictus cerebral: evaluación, pronóstico y tratamiento. En: Castillo Sánchez J, Jiménez Martín I, editores. *Reeducación funcional tras un ictus*. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015. p. 89–104.
- Campos F, Sobrino T, Sánchez JC. Estrategias neuroprotectoras en el ictus isquémico. En: Castillo Sánchez J, Jiménez Martín I, editores. *Reeducación funcional tras un ictus*. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015. p. 63–73.
- Sobrino T, Campos F, Sánchez JC. Nuevas líneas de futuro: la terapia celular. En: Castillo Sánchez J, Jiménez Martín I, editores. *Reeducación funcional tras un ictus*. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015. p. 75–85.
- Raffin E, Siebner HR. Transcranial brain stimulation to promote functional recovery after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:54–60.
- Escribano MB, Túnez I. Estimulación magnética transcraneal como nueva estrategia terapéutica en el ictus. En: Castillo Sánchez J, Jiménez Martín I, editores. *Reeducación funcional tras un ictus*. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015. p. 121–33.
- Edwardson MA, Lucas TH, Carey JR, Fetz EE. New modalities of brain stimulation for stroke rehabilitation. *Exp Brain Res*. 2013;224:335–58.
- Auriat AM, Neva JL, Peters S, Ferris JK, Boyd LA. A review of transcranial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity. *Front Neurol*. 2015;6:226.
- Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125:2150–206.
- Lenguaje y atención. En: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, editores. *Neurociencia: explorando el cerebro*. 1.ª ed. Barcelona: MASSON, S.A.; 1998. p. 576-614.
- Somme J, Zarranz JJ. Trastornos de las funciones cerebrales superiores. Alteraciones del lenguaje y del habla. En: Zarranz JJ, editor. *Neurología*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2013. p. 170–6.
- Mayo Clinic Staff. Diseases and conditions. Aphasia. Basics. Causes [actualizado 21 Mar 2015] [3 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/aphasia/basics/causes/con-20027061>
- Influencia de la enfermedad médica y neurológica en la afasia. En: Helm-Estabrooks N, Albert ML, editores. *Manual de la afasia y de terapia de la afasia*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2005. p. 35-48.
- Ardila A. Daño cerebral en la afasia. En: Ardila A, editor. *Las afasias*. Miami: Ardila A; 2006. p. 26–47.
- Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neuronales específicas. *Rev Neurol*. 2008;46:53–10.
- Verdugo-Díaz L, Drucker-Colin R. Campos magnéticos: usos en la biología y la medicina. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación*. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 1–19.
- Medina FJ, Pascual A, Túnez I. Mecanismos de acción en la estimulación magnética transcraneal. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación*. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 21–30.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106–7.
- Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. En: Pascual-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wasserman E, Puri B, editores. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002. p. 3–17.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2:145–56.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008–39.
- Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2010;17:1203–9.
- Bayón M. Estimulación magnética transcraneal en la rehabilitación del ictus. *Rehabilitación (Madr)*. 2011;45:261–7.
- Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Morooka A. Therapeutic application of 6-Hz-primed low-frequency rTMS combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia. *Brain Inj*. 2011;25:1242–8.
- Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: A focused review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91:254–70.
- Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther*. 2012;133:98–107.
- Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:303.
- Ljubisavljevic MR, Javid A, Oommen J, Parekh K, Nagelkerke N, Shehab S, et al. The effects of different repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols on cortical gene expression in a rat model of cerebral ischemic-reperfusion injury. *PLoS One*. 2015;10:e0139892.
- Hwang JM, Kim YH, Yoon KJ, Uhm KE, Chang WH. Different responses to facilitatory rTMS according to BDNF genotype. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:1348–53.
- Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain: Mechanisms from animal and experimental models. *Neuroscientist*. 2015. pii: 1073858415618897. [Epub ahead of print].

31. Camprodón JA. Integración de la estimulación magnética transcraneal con técnicas de neuroimagen. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 55–66.
32. Espinosa N, Arias P, Cudeiro J. La estimulación magnética transcraneal como instrumento para el estudio del sistema visual. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 67–78.
33. García-Toro M, Gili M, Roca M. Estimulación magnética transcraneal en psiquiatría. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 79–86.
34. Valls-Solé J. La estimulación magnética en el estudio de lesiones medulares. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 87–100.
35. Mondragón H, Alonso M. Aplicación de la estimulación magnética transcraneal en la patología cerebrovascular. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 101–14.
36. Tasset I, Agüera E, Sánchez F. Realidad actual de la aplicación de EMT a los trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 115–25.
37. Bartrés-Faz D, Peña-Gómez C. Estimulación cerebral no invasiva, redes neuronales y diferencias individuales moduladoras. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 41–54.
38. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: Past, present, future. *Brain*. 2014;137:2408–22.
39. Liew SL, Santarnecchi E, Buch ER, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: Local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:378.
40. Cunningham DA, Machado A, Janini D, Varnerin N, Bonnett C, Yue G, et al. Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:594–103.
41. Ragner Sanz N. Estimulación magnética central y periférica. En: Gutiérrez-Rivas E, Jiménez Hernández MD, Pardo Fernández J, Romero-Acebal M, editores. Manual de electromiografía clínica. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2008. p. 191–203.
42. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Lorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:1071–107.
43. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:597–608.
44. Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57:530–42.
45. Malcolm MP, Vaughn HN, Greene DP. Inhibitory and excitatory motor cortex dysfunction persists in the chronic poststroke recovery phase. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:251–6.
46. Karabanov A, Ziemann U, Hamada M, George MS, Quartarone A, Classen J, et al. Consensus paper: probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation. *Brain Stimul*. 2015;8:442–54.
47. Cassidy JM, Chu H, Anderson DC, Krach LE, Snow L, Kimberley TJ, et al. A comparison of primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatments in chronic stroke. *Brain Stimul*. 2015;8:1074–84.
48. Thiel A, Black SE, Rochon EA, Lanthier S, Hartmann A, Chen JL, et al. Non-invasive repeated therapeutic stimulation for aphasia recovery: A multilingual, multicenter aphasia trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:751–8.
49. Demirtas-Tatlidede A, Alonso-Alonso M, Shetty RP, Ronen I, Pascual-Leone A, Fregni F. Long-term effects of contralesional rTMS in severe stroke: Safety, cortical excitability, and relationship with transcallosal motor fibers. *NeuroRehabilitation*. 2015;36:51–9.
50. Yoon TH, Han SJ, Yoon TS, Kim JS, Yi TI. Therapeutic effect of repetitive magnetic stimulation combined with speech and language therapy in post-stroke non-fluent aphasia. *NeuroRehabilitation*. 2015;36:107–14.
51. Page SJ, Cunningham DA, Plow E, Blazak B. It takes two: noninvasive brain stimulation combined with neurorehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:589–93.
52. Cunningham DA, Potter-Baker KA, Knutson JS, Sankarasubramanian V, Machado AG, Plow EB. Tailoring brain stimulation to the nature of rehabilitative therapies in stroke: A conceptual framework based on their unique mechanisms of recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26:759–74.
53. Blesneag AV, Popa L, Stan AD. Non-invasive brain stimulation in early rehabilitation after stroke. *J Med Life*. 2015;8:52–6.
54. Klomjai W, Lackmy-Vallée A, Roche N, Pradat-Diehl P, Marchand-Pauvert V, Katz R. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: An update. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58:220–4.
55. Turkeltaub PE. Brain stimulation and the role of the right hemisphere in aphasia recovery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:72.
56. Clafin ES, Krishnan C, Khot SP. Emerging treatments for motor rehabilitation after stroke. *Neurohospitalist*. 2015;5:77–88.
57. Hosomi K, Seymour B, Saitoh Y. Modulating the pain network – neurostimulation for central poststroke pain. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:290–9.
58. Kobayashi M, Fujimaki T, Mihara B, Ohira T. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain. *Neuromodulation*. 2015;18:249–54.
59. Klein MM, Treister R, Raji T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: Guidelines for pain treatment research. *Pain*. 2015;156:1601–14.
60. Mulla SM, Wang L, Khokhar R, Izhar Z, Agarwal A, Couban R, et al. Management of central poststroke pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Stroke*. 2015;46:2853–60.
61. Jin Y, Xing G, Li G, Wang A, Feng S, Tang Q, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for chronic neuropathic pain: A meta-analysis. *Pain Physician*. 2015;18:E1029–46.
62. Rubio B. Nuevas perspectivas de la estimulación magnética transcraneal en los trastornos psiquiátricos de la infancia y la adolescencia. En: Túnez Fiñana I, Pascual Leone A, editores. Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 135–59.
63. Khedr EM, Elbeh KA, Abdel Baky A, Abo-Elfetoh N, El-Hammady DH, Korashy F. A double-blind randomized clinical trial on the

- efficacy of magnetic sacral root stimulation for the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33:435–45.
64. Lee JH, Byun JH, Choe YR, Lim SK, Lee KY, Choi IS. Successful treatment of phantom limb pain by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over affected supplementary motor complex: a case report. *Ann Rehabil Med.* 2015;39:630–3.
 65. Simpson M, Macdonell R. The use of transcranial magnetic stimulation in diagnosis, prognostication and treatment evaluation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:430–6.
 66. Benninger DH, Hallett M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015. *NeuroRehabilitation.* 2015;37:11–24.
 67. Kim MS, Hyuk Chang W, Cho JW, Youn J, Kim YK, Woong Kim S, et al. Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33:521–30.
 68. Van den Noort M, Bosch P, Yeo S, Lim S. Transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1973.
 69. Pirio Richardson S, Tinaz S, Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia: Effect of site and repetition in a randomized pilot trial. *PLoS One.* 2015;10:e0124937.
 70. Roland LT, Peelle JE, Kallogjeri D, Nicklaus J, Piccirillo JF. The effect of noninvasive brain stimulation on neural connectivity in Tinnitus: A randomized trial. *Laryngoscope.* 2016;126:1201–6.
 71. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: A randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:373–80.
 72. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurología.* 2012;27:560–74.
 73. Blanco M. Aspectos demográficos y epidemiológicos del ictus. En: Castillo Sánchez J, Jiménez Martín I, editores. *Reeducación funcional tras un ictus.* Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015. p. 11–20.
 74. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke.* 2006;37:1471–6.
 75. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron.* 2007;55:187–99.
 76. Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: An exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:707–15.
 77. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol.* 2009;66:298–309.
 78. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma KS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke.* 2005;36:2681–6.
 79. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke.* 2006;37:2115–22.
 80. Naghdí S, Ansari NN, Rastgoo M, Forogh B, Jalaie S, Olyaei G. A pilot study on the effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on lower extremity spasticity and motor neuron excitability in patients after stroke. *J Bodyw Mov Ther.* 2015;19:616–23.
 81. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Nowak DA. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke. *Prog Brain Res.* 2015;218:281–311.
 82. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Theilig S, Wiederer R, Nowak DA. The effectiveness of 1 Hz rTMS over the primary motor area of the unaffected hemisphere to improve hand function after stroke depends on hemispheric dominance. *Brain Stimul.* 2015;8:823–30.
 83. Buetefisch CM. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function. *Front Neurol.* 2015;6:214.
 84. Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Capone F, Ranieri F, Pasqualetti P, et al. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cereb Cortex.* 2010;20:1523–8.
 85. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:333–42.
 86. Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex.* 2008;18:563–70.
 87. Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. *Stroke.* 2010;41:1568–72.
 88. Talelli P, Wallace A, Dileone M, Hoad D, Cheeran B, Oliver R, et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26:976–87.
 89. Meehan SK, Dao E, Lindsell MA, Boyd LA. Continuous theta burst stimulation over the contralesional sensory and motor cortex enhances motor learning post-stroke. *Neurosci Lett.* 2011;500:26–30.
 90. Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang.* 2004;25:181–91.
 91. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient —case report. *Neurocase.* 2005;11:182–93.
 92. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: An open-protocol study. *Brain Lang.* 2005;93:95–105.
 93. Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan JD, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia poststroke. *Eur J Neurol.* 2011;18:935–43.
 94. Naeser MA, Martin PI, Lundgren K, Klein R, Kaplan J, Treglia E, et al. Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient after treatment with CPAP and TMS. *Cogn Behav Neurol.* 2010;23:29–38.
 95. Ren CL, Zhang GF, Xia N, Jin CH, Zhang XH, Hao JF, et al. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9:e102557.
 96. Otal B, Olma MC, Flöel A, Wellwood I. Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: A meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:236.
 97. Li Y, Qu Y, Yuan M, Du T. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with aphasia after stroke: A meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2015;47:675–81.
 98. Kakuda W, Abo M, Kaito N, Watanabe M, Senoo A. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: A case series pilot study. *Int J Neurosci.* 2010;120:60–6.

99. Dammekens E, Vanneste S, Ost J, de Ridder D. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: A case study. *Neurocase*. 2014;20:1–9.
100. Kwon YG, Do KH, Park SJ, Chang MC, Chun MH. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with dysarthria after subacute stroke. *Ann Rehabil Med*. 2015;39:793–9.
101. Park JW, Oh JC, Lee JW, Yeo JS, Ryu KH. The effect of 5 Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: A randomized controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25, 324-e250.
102. Rofes L, Vilardell N, Clavé P. Post-stroke dysphagia: Progress at last. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:278–82.
103. Kedhr EM, Abo-Elfetoh N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:495–9.
104. Momosaki R, Abo M, Kakuda W. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation for chronic stroke dysphagia: A case series study. *Case Rep Neurol*. 2014;6:60–7.
105. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Kinoshita S. Repetitive peripheral magnetic stimulation with intensive swallowing rehabilitation for poststroke dysphagia: an open-label case series. *Neuromodulation*. 2015;18:630–5.
106. Doeltgen SH, Bradnam LV, Young JA, Fong E. Transcranial non-invasive brain stimulation in swallowing rehabilitation following stroke —a review of the literature. *Physiol Behav*. 2015;143:1–9.
107. Yang SN, Pyun SB, Kim HJ, Ahn HS, Rhyu BJ. Effectiveness of non-invasive brain stimulation in dysphagia subsequent to stroke: A systemic review and meta-analysis. *Dysphagia*. 2015;30:383–91.
108. Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WG Jr, Kumar S, Langmore SE. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:956–68.
109. Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurol Scand*. 2009;119:155–61.
110. Verin E, Leroi AM. Poststroke dysphagia rehabilitation by repetitive transcranial magnetic stimulation: A noncontrolled pilot study. *Dysphagia*. 2009;24:204–10.
111. Patel AT, Duncan PW, Lai SM. The relation between impairments and functional outcomes poststroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:1357–63.
112. Lim JY, Kang EK, Paik NJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation for hemispatial neglect in patients after stroke: An open-label pilot study. *J Rehabil Med*. 2010;42:447–52.
113. Kim YK, Jung JH, Shin SH. A comparison of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) by number of stimulation sessions on hemispatial neglect in chronic stroke patients. *Exp Brain Res*. 2015;233:283–9.
114. Cha HG, Kim MK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on arm function and decreasing unilateral spatial neglect in subacute stroke: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015, pii: 0269215515598817. [Epub ahead of print].
115. Yang W, Liu TT, Song XB, Zhang Y, Li ZH, Cui ZH, et al. Comparison of different stimulation parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation for unilateral spatial neglect in stroke patients. *J Neurol Sci*. 2015;359:219–25.
116. Kim BR, Kim DY, Chun MH, Yi JH, Kwon JS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in stroke patients: A double-blind, sham controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:62–8.
117. Xie Y, Zhang T, Chen AC. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the recovery of stroke patients with disturbance of consciousness. *Brain Stimul*. 2015;8:674–5.
118. Naeser MA, Martin PI, Baker EH, Hodge SM, Sczerzenie SE, Nicholas M, et al. Overt propositional speech in chronic non-fluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method. *Neuroimage*. 2004;22:29–41.
119. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: An open-protocol study. *Brain Lang*. 2005;93:95–105.
120. Abo M, Kakuda W, Watanabe M, Morooka A, Kawakami K, Senoo A. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in poststroke patients with aphasia: A pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia. *Eur Neurol*. 2012;68:199–208.
121. Martin PI, Treglia E, Naeser MA, Ho MD, Baker EH, Martin EG, et al. Language improvements after TMS plus modified CILT: Pilot, open-protocol study with two, chronic nonfluent aphasia cases. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32:483–505.
122. Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, Fimm B, Rommel T, Thiel A, et al. Add-on effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on subacute aphasia therapy: Enhanced improvement of functional communication and basic linguistic skills. A randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:1935–44.
123. Leon-Sarmiento FE, Granadillo E, Bayona EA. Presente y futuro de la estimulación magnética transcraneal. *Invest Clin*. 2013;54:74–89.
124. Información de seguridad. En: MagVenture. Bobinas estándar. Manual de usuario. Farum: Tonica Elektronik A/S; 2015. p. 3-5.
125. Nitsche MA. Co-incidence or causality? Seizures after slow rTMS in stroke patients. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:1020–1.
126. Kumar N, Padma Srivastava MV, Verma R, Sharma H, Modak T. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation precipitate a late-onset seizure in a stroke patient? *Clin Neurophysiol*. 2016;127:1734–6.
127. Agosta S, Galante E, Ferraro F, Pascual-Leone A, Oster J, Battelli L. Report of a delayed seizure after low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a chronic stroke patient. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:1736–7.