



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Máster en Investigación en Medicina y Ciencias de la Salud

## **Trabajo Fin de Máster**

**Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal repetitiva y por corriente directa sobre el síndrome disejecutivo en el ictus. Una revisión sistemática.**

**Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic and direct current stimulation for dysexecutive syndrome in stroke. A systematic review.**

Convocatoria Junio 2020-2021

**Autora:** Laura Amaya Pascasio

**Tutor:** Tesifón Parrón Carreño

**Cotutora:** María del Pilar Flores Cubos

LAURA AMAYA PASCASIO

**Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal  
repetitiva y por corriente directa sobre el síndrome disejecutivo  
en el ictus. Una revisión sistemática.**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

Dirigido por María del Pilar Flores Cubos



ALMERÍA  
CURSO ACADÉMICO 2020-2021

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi tutora María del Pilar Flores Cubos, por sus aportaciones, ayudándome con sugerencias y observaciones y manteniéndome al día de los avances en nuestro campo de estudio durante todo el proceso de elaboración de este trabajo fin de máster. Sobre todo, gracias por compartir conocimientos y enseñarme nuevos caminos.

Me gustaría reconocer también la ayuda de Tesifón Parrón Carrero, cotutor de este trabajo, que en todo momento nos ha brindado su gran sabiduría.

Así mismo, eterno agradecimiento a Patricia Martínez Sánchez, mi mentora en la ciencia neurovascular, siempre a la escucha y dispuesta a lograr lo imposible.

También es de justicia dar las gracias al tribunal que evalúa este trabajo, por leérselo y participar en la mejoría de mi aprendizaje.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	8
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. OBJETIVOS.....	19
3. MÉTODOS .....	19
3.1. Estrategia de búsqueda.....	19
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	19
3.3. Evaluación de calidad metodológica .....	19
4. RESULTADOS.....	20
4.1. Características de los estudios.....	25
4.2. Características de la intervención.....	26
4.3. Resultados de la estimulación mediante rTMS.....	27
4.4. Resultados de la estimulación mediante tDCS .....	32
4.5. Resultados de la estimulación mediante rTMS vs tDCS .....	36
4.6. Evaluación de calidad metodológica.....	36
5. DISCUSIÓN.....	38
6. LIMITACIONES.....	43
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	44
8. CONCLUSIONES.....	45
9. REFERENCIAS.....	46
9. ANEXOS	
Anexo 1. Escala PEDro.....	60

## **ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

Tabla 1. Tabla resumen de los estudios incluidos en el estudio.

Tabla 2. Escala PEDro de valoración de calidad de los artículos del estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo según el protocolo PRSIMA. Etapas seguidas para la obtención de los artículos seleccionados.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALFF: Amplitud de fluctuación de baja frecuencia (siglas en inglés).

a-tDCS: Estimulación transcraneal de corriente directa anodal (siglas en inglés).

BDI: Inventario de depresión de Beck (siglas en inglés).

BOLD: Secuencia de oxigenación cerebral (Blood Oxygenation Level-Dependent, siglas en inglés).

CEN: Red ejecutiva central (siglas en inglés).

CF: Conectividad funcional.

CI: Control inhibitorio.

CM: Córtex motor primario.

CPF: Córtex prefrontal.

CPFDLiz: Córtex prefrontal dorsolateral izquierdo.

CPT: Test de ejecución continua (siglas en inglés).

cTBS: Estimulación magnética theta burst continua (siglas en inglés).

c-tDCS: Estimulación transcraneal de corriente directa catodal (siglas en inglés).

DAN: Red atencional dorsal (siglas en inglés).

DLP: Depresión a largo plazo.

DMN: Red por defecto (siglas en inglés).

DST: Prueba cognitiva Digit Symbol test.

DSpT: Prueba cognitiva Digit Span Test.

EAs: Efectos adversos.

EEG: Electroencefalograma.

ECNI: Estimulación cerebral no invasiva.

FC: Flexibilidad cognitiva.

FE: Funciones Ejecutivas.

FT: Frontotemporal.

iTBS: Estimulación magnética theta burst intermitente (siglas en inglés).

MMSE: test de evaluación cognitiva Mini Mental State Examination.

MoCA: test de evaluación cognitiva de Montreal.

MT: Memoria de trabajo.

RMf: Resonancia magnética funcional.

rTMS: Estimulación magnética transcraneal repetitiva (siglas en inglés).

PLP: Potenciación a largo plazo.

SCWT: Test de Wisconsin.

SD: Síndrome disejecutivo.

STR: Prueba de Stroop.

TBS: Estimulación magnética theta burst (siglas en inglés).

tDCS: Estimulación transcraneal de corriente directa (siglas en inglés).

TMS: Estimulación magnética transcraneal (siglas en inglés).

TMT: Prueba cognitiva Trail Making Test.

UM: Umbral motor.

## RESUMEN

### Introducción:

El síndrome disejecutivo, es uno de los problemas cognitivos más prevalentes tras un ictus en el lóbulo frontal, en ganglios basales o sus conexiones y afecta a la memoria de trabajo, al control inhibitorio y a la flexibilidad cognitiva. En los últimos años, se han desarrollado nuevas estrategias de neuroestimulación no invasiva, incluyendo la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación de corriente directa continua (tDCS), buscando complementar los protocolos convencionales de neurorrehabilitación en pacientes con ictus.

### Objetivos:

El objetivo de esta revisión sistemática es revisar la eficacia y seguridad de la rTMS y la tDCS para mejorar las funciones ejecutivas en adultos que han sufrido un ictus.

### Métodos:

Revisión sistemática basada en la declaración PRISMA. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica independiente en las bases de datos PubMed, Scopus, CENTRAL y Web of Science, combinando los términos “ictus”, “prefrontal”, “estimulación magnética transcraneal repetitiva”, “rTMS”, “estimulación de corriente directa continua”, “tDCS”, “funciones ejecutivas” y todos los dominios que las componen. Un revisor analizó los estudios, extrayendo la información de interés, y evaluó la calidad metodológica de los artículos incluidos mediante la escala PEDro.

### Resultados:

Se identificaron diecinueve estudios, de ellos 12 fueron ensayos clínicos controlados randomizados. La estimulación anodal a 2mA con tDCS y de alta frecuencia con rTMS sobre el córtex prefrontal dorsolateral fueron los parámetros más eficaces para mejorar la atención y la memoria de trabajo. Dos estudios evaluaron los resultados de la intervención a largo plazo, uno de ellos observó efectos positivos persistentes de rTMS sobre las funciones ejecutivas cuatro semanas tras el tratamiento. Únicamente se encontraron efectos adversos menores, como quemazón o cefalea transitorios. Sin



embargo, hubo una gran diversidad en la topografía de las lesiones cerebrales, así como diferentes protocolos de estimulación y herramientas de evaluación ejecutiva en los estudios analizados. En consecuencia, es necesario realizar futuros estudios incluyendo un mayor número de pacientes con un perfil clínico y radiológico homogéneo, así como periodos de seguimiento a largo plazo.

**Conclusiones:**

Tras analizar los estudios incluidos, concluimos que a pesar de la heterogeneidad de la población evaluada y de los resultados, tanto la rTMS como la tDCS son técnicas seguras que podrían mejorar las funciones ejecutivas en pacientes con ictus.

**Palabras clave:** estimulación magnética transcraneal repetitiva, rTMS”, estimulación de corriente directa continua, tDCS, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, atención, ictus, córtex prefrontal.

## **ABSTRACT**

### Introduction:

Dysexecutive syndrome, affecting working memory, inhibitory control and flexibility, is one of the most prevalent cognitive problems following a frontal lobe or basal ganglia stroke. In the recent years, new noninvasive neuromodulation strategies, including repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), have been developed aiming to strengthen the conventional neurorehabilitation protocols for stroke patients.

### Objectives:

The purpose of this systematic review is to review the efficacy and safety of rTMS and tDCS for improving executive functions in adults suffering from stroke.

### Methods:

Systematic review based on the PRISMA statement. A bibliographic search was carried out independently in different databases: PubMed, Scopus, CENTRAL and Web of Science, combining the terms "stroke", "prefrontal", "transcranial magnetic stimulation", "TMS", "direct current stimulation", "tDCS", "executive functions" and all the functions that compose them. A reviewer screened the studies, extracted the data, and evaluated the quality of the included studies using the PEDro scale.

### Results:

Nineteen studies were identified, of which 12 were randomized controlled clinical trials. Anodal 2mA stimulation with tDCS and high frequency rTMS stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex proved to be the most effective parameters for improving attention and working memory. Two studies evaluated the long-term outcomes, one of them finding a persistent positive rTMS effect on the executive functions four weeks after treatment. Only mild side effects, like itching or transient headache were reported. However, there was a great diversity in the topography of the included brain lesions, as well as different stimulation parameters and outcomes among the analyzed studies. Hence, more studies including a greater number of patients with a homogeneous clinical

and radiological profile and longer follow up periods are needed within future research studies.

**Conclusions:**

After analyzing the different articles, we can conclude that despite the heterogeneity of the studied population and the results, both rTMS and tDCS are safe techniques that may improve executive functions in stroke patients.

**Key words:** transcranial magnetic stimulation, TMS, direct current stimulation, tDCS, executive functions, working memory, attention, stroke, prefrontal cortex.

## 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente más de 420.000 personas sufren en España Daño Cerebral Adquirido, y el 89% de ellas presentan algún tipo de discapacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria<sup>1</sup>. La principal causa de daño cerebral adquirido es el ictus, término que engloba a los infartos y hemorragias cerebrales. Es un problema sanitario, social y económico de enorme impacto, que representa la segunda causa de muerte y la primera de invalidez adulta en Europa<sup>2-4</sup>. La Organización Mundial de la Salud estima la incidencia promedio mundial de la enfermedad en alrededor de 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, si bien los datos varían considerablemente según la localización geográfica de referencia<sup>2-6</sup>. En España, el estudio poblacional Iberictus demostró una incidencia de 187,4 casos de ictus por cada 100.000 habitantes<sup>7</sup>. Se estima que aproximadamente el 75% de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años y en torno a un 5% de todos los ictus afecta a población entre 18 y 44 años. No obstante, estudios epidemiológicos realizados durante la última década alertan sobre una incidencia creciente de ictus en adultos menores de 55 años, en parte asociado al aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular a edades cada vez más tempranas<sup>3,4,8,9</sup>.

En la actualidad, los tratamientos específicos dirigidos a la reperusión activa en fase aguda caso del ictus isquémico son tiempo dependiente y solo una minoría de pacientes, en torno al 30%, logran beneficiarse de ellos<sup>10</sup>. En consecuencia, un gran porcentaje de personas con ictus presentan secuelas funcionales diversas tanto motoras como cognitivas o afectivas<sup>11</sup>.

El síndrome disejecutivo (SD) afecta hasta a un 75% de pacientes con ictus, especialmente durante los primeros meses tras el daño cerebral, y altera principalmente a la memoria de trabajo<sup>11,12</sup>. Además, contribuye de manera sustancial a la discapacidad en estos pacientes, dificultando la independencia funcional para las tareas cotidianas y la reincorporación laboral, así como para la adaptación al medio social y familiar, conllevando una peor calidad de vida<sup>13,14</sup>.

Las funciones ejecutivas (FE) es el término utilizado para describir los procesos cerebrales que la persona utiliza para organizarse y resolver problemas. Es algo

característico del ser humano y engloba múltiples procesos cognitivos, basados fundamentalmente en tres componentes principales<sup>13,15,16</sup>:

- Memoria de trabajo (MT), definida como una forma de memoria a corto plazo que permite el almacenaje temporal, procesamiento y manipulación de la información <sup>17,18</sup>. Depende de un complejo sistema de control cognitivo que busca guiar adecuadamente el comportamiento del individuo hacia la consecución de un objetivo. Se localiza principalmente en el córtex prefrontal dorsolateral, áreas de Brodman 9, 10, 46<sup>19</sup>, y se divide en MT verbal y visuoespacial.
- Control inhibitorio (CI). Se trata de la capacidad del sujeto de poder controlar sus pensamientos y su conducta con el objetivo de decidir y realizar lo que es más apropiado. Nos permite elegir y modular nuestras reacciones y comportamientos en base a nuestro contexto social y cultural. El CI de la atención contribuye al proceso de atención selectiva, suprimiendo la atención a estímulos que no son de nuestro interés<sup>13,17</sup>. El control inhibitorio se asocia al córtex medial orbitofrontal, áreas 11, 12, 47 de Brodman<sup>20</sup>.
- Flexibilidad cognitiva, definida como la capacidad de modificar y dirigir el procesamiento cerebral para adaptarse a los cambios del medio. Permite, además, modificar la perspectiva del pensamiento teniendo en cuenta diferentes dimensiones espaciales e interpersonales, admitir los errores de uno mismo y cambiar de estrategia. Para ello, es necesario, la interacción con los procesos de CI y MT, que permiten inhibir las perspectivas previas e incluir nuevas formas de pensamiento<sup>13</sup>. Se procesa principalmente en el córtex prefrontal ventrolateral, áreas 44, 45 de Brodman<sup>21</sup>.

A pesar de que los procesos cognitivos ejecutivos se han segmentado tradicionalmente en los tres pilares descritos, ninguno de estos componentes es independiente del resto, y todos interaccionan para dar lugar a funciones cognitivas superiores como la planificación, la toma de decisiones y la resolución de problemas<sup>22</sup>. Además, cada vez toma más protagonismo el entendimiento de las funciones cerebrales en base a redes neuronales con distintos puntos “de control”. Las técnicas de neuroimagen funcional desarrolladas en las últimas décadas han permitido caracterizar las conexiones del

córtex prefrontal (CPF) con otras regiones corticales y subcorticales, evidenciándose la existencia de actividad simultánea en distintas localizaciones cerebrales que conforman complejas redes neuronales involucradas en procesos cognitivos complejos<sup>23</sup>. La red ejecutiva central (CEN, por sus siglas en inglés), compuesta por el córtex parietal posterior bilateral y córtex prefrontal dorsolateral bilateral y la red atencional dorsal (DAN, por sus siglas en inglés), formada por ambos lóbulos parietales superiores y el córtex temporal medio bilateral, junto con la red por defecto (DMN, por sus siglas en inglés), formada por el CPF ventromedial, el córtex cingular posterior, parietal lateral y el córtex medial y lateral temporal<sup>24</sup>, se han relacionado con las FE, con un patrón de activación antagonista<sup>25,26</sup>. La DMN está más activa durante actividades cognitivas internas, como pensamientos sobre el pasado o planes futuros, monitorización del comportamiento del propio sujeto. La CEN está involucrada en actividades cognitivas superiores dirigidas a alcanzar un objetivo, como la atención, la MT o la toma de decisiones. La DAN se relaciona con tareas cognitivas en respuesta a estímulos externos como la coordinación visuomotora y el cambio de dirección de la atención. Numerosos estudios sugieren que tanto la CEN como la DAN presentan un patrón de activación inverso al de la DMN, produciéndose una inactivación de la DMN y un aumento en la actividad de la CEN y la DAN cuando se llevan a cabo FE<sup>23</sup>. Recientemente se ha propuesto, además, la red de saliencia, compuesta por la parte anterior de la ínsula y el córtex cingular anterior dorsal, como el posible punto de control que regula la activación de una y otra red en función del proceso cognitivo que predomina<sup>27</sup>.

La MT es el componente ejecutivo que se afecta principalmente tras un ictus, más frecuentemente en aquellos que involucran regiones prefrontales<sup>28,29</sup>. Un metaanálisis reciente confirmó una peor puntuación en las tareas de evaluación de MT en individuos con ictus frente a controles sanos, tanto en lesiones frontales como parietales posteriores y sin evidenciar, la mayoría, diferencias en el perfil de afectación de MT al comparar el hemisferio afecto<sup>30</sup>. Esto apoya la hipótesis de la importancia de una red neuronal fronto-parietal bilateral altamente involucrada en la memoria de trabajo. La afectación de la memoria de trabajo ha sido identificada, además, como predictor independiente de mal pronóstico funcional a los 11 años tras el ictus en una cohorte de pacientes jóvenes con ictus<sup>31</sup>. Así mismo, numerosos estudios han reportado la

presencia de impulsividad motora y en la toma de decisiones en personas con ictus con afectación del CPF<sup>32,33</sup>. Cardoso et al. demostraron alteraciones en el control inhibitorio en ictus tanto con afectación frontal como cerebelosa, lo que sugiere que el CPF no es la única región responsable de las funciones ejecutivas<sup>34</sup>. Ziemus et al<sup>35</sup> objetivaron mediante resonancia magnética cerebral funcional (RMf) realizada en pacientes sanos y con ictus un aumento de actividad en el cerebelo en aquellos pacientes con lesiones frontales, pudiendo tratarse de un posible mecanismo compensatorio. Además de la región cerebral afectada, se ha demostrado que la edad podría ser un factor determinante en el grado de afectación disejecutiva, presentando aquellos pacientes con más edad mayores alteraciones en flexibilidad cognitiva tras un ictus<sup>35</sup>.

Teniendo en cuenta la gran complejidad de las FE, ya que engloban múltiples procesos cognitivos, se han desarrollado diferentes estrategias de neurorrehabilitación, principalmente basadas en los siguientes principios<sup>36</sup>:

- Recuperar el déficit funcional, mediante la estimulación de la plasticidad neuronal, ejercicios basados en la repetición, planificación, resolución de problemas y tareas de control inhibitorio.
- Compensar el déficit funcional, potenciando el reconocimiento del déficit y desarrollando estrategias para suplir el déficit cognitivo como el uso de soportes tecnológicos, listas de tareas, técnicas de auto-instrucción, métodos de auto-feedback, resolución sistematizada de problemas.
- Adaptación a la pérdida funcional, aprendiendo nuevas técnicas que puedan reemplazar la función perdida. Se basan en el uso de herramientas de apoyo, reasignar funciones a otras regiones corporales, uso de diarios y agendas de trabajo, simplificación de tareas y adaptación del medio.

Sin embargo, estas técnicas de rehabilitación cognitiva convencionales presentan dos grandes inconvenientes: el difícil acceso en nuestro medio, ya que no están ampliamente implementadas en los programas de salud, y su moderada eficacia, con resultados contradictorios en la literatura<sup>37,38</sup>. Por ello, están emergiendo nuevas estrategias de neurorrehabilitación basadas en la neuromodulación mediante técnicas de estimulación cerebral no invasiva (ECNI) como un complemento a la rehabilitación

cognitiva convencional en la recuperación del SD en pacientes con daño cerebral adquirido.

La ECNI hace referencia a los métodos de estimulación transcraneal que no precisan de implantación quirúrgica de electrodos intracraneales, produce cambios duraderos en la polaridad neuronal, facilitando la modulación sináptica de las neuronas de la zona estimulada<sup>39</sup>. Hay dos formas principales de ECNI: la estimulación magnética (TMS, por sus siglas en inglés) y la estimulación eléctrica. En función del protocolo de estimulación aplicado podemos diferenciar la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS, por sus siglas en inglés) y otras formas de TMS basadas en protocolos theta burst (TBS, por sus siglas en inglés), TMS de pulsos pareados, cuadripulso y estimulación asociativa magnética apareada<sup>38,40</sup>. A su vez, la estimulación eléctrica transcraneal se divide en estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS, por sus siglas en inglés), la más estudiada, basada en la aplicación de corriente continua a baja frecuencia; la estimulación transcraneal de corriente alterante y la estimulación transcraneal de ruido aleatorio<sup>41,42</sup>.

La rTMS y la tDCS son las formas de ECNI más estudiadas tanto en sujetos sanos como en poblaciones con patología neuropsiquiátrica<sup>43,40</sup>. Múltiples estudios con tDCS y rTMS en sujetos sanos han demostrado su capacidad para modular y mejorar la memoria de trabajo<sup>37,44-46</sup>. Así mismo, la ECNI se ha aplicado a poblaciones con patología neuropsiquiátrica, siendo eficaces para mejorar los síntomas depresivos y las funciones cognitivas en depresión mayor, esquizofrenia, autismo o daño cerebral traumático<sup>45,47-50</sup>. En concreto, la rTMS cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de la depresión mayor<sup>51</sup>. En la mayoría de los estudios que han demostrado estos efectos, el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (CPFDLiz) ha sido la región de estimulación que ha dado lugar a los mejores resultados<sup>52</sup>. En ictus, se han realizado estudios con tDCS y rTMS evaluando la eficacia en la recuperación motora, de la negligencia y del lenguaje, principalmente en individuos con ictus crónicos o subagudos, demostrándose un potencial beneficio de la ECNI como herramienta asociada a las estrategias convencionales de neurorehabilitación para mejorar estos dominios<sup>53-55</sup>.



- La TMS se basa en el principio de inducción electromagnética descrito por Faraday. La aplicación de un campo magnético alterante a través de una pala o “coil” es capaz de generar potenciales de acción en las neuronas sobre las que se aplica, induciendo cambios en la actividad cortical de duración mayor al periodo de estimulación<sup>38,40</sup>.
- La tDCS se basa en la aplicación de corriente directa continua, de baja intensidad, mediante la colocación de dos electrodos (ánodo y cátodo) sobre el cráneo, generándose un campo eléctrico bipolar capaz de inducir cambios en la polaridad de las membranas neuronales que se mantienen en el tiempo. La región bajo el ánodo sufre una despolarización mientras que la región bajo el cátodo es hiperpolarizada<sup>56,57</sup>. Con respecto a la TMS, es una técnica más sencilla, con menor coste y mejor perfil de riesgo, dado que no tiene capacidad para inducir potenciales de acción en las neuronas, sin embargo, sus efectos son más dependientes del estado neuronal sobre el que actúa, ejerciendo únicamente un efecto modulador<sup>58-60</sup>.

Ambas técnicas han demostrado su potencial para inducir cambios neuronales mantenidos en el tiempo basados en los principios de plasticidad sináptica de depresión a largo plazo (DLP) y potenciación a largo plazo (PLP), dependientes de la activación de los receptores de NMDA y de la activación de los canales de calcio postsinápticos<sup>38,60</sup>. La estimulación mediante rTMS a baja frecuencia (< 1 Hz) y TBS continua (cTBS) disminuyen la excitabilidad cortical, mientras que los protocolos de alta frecuencia (> 5Hz) y TBS intermitente (iTBS) la facilitan. En el caso de la tDCS, la estimulación anodal (a-tDCS) ejerce un efecto potenciador mientras que la catodal (c-tDCS) genera con un efecto inhibitorio<sup>61,62</sup>.

En sujetos con ictus, se produce una desregulación de la actividad neuronal secundaria al daño cerebral. Los protocolos de estimulación buscan inducir o modular la plasticidad neuronal mediante DLP o PLP con el objetivo de restablecer el equilibrio cerebral. Se han propuesto tres teorías, especialmente estudiadas en pacientes con déficit motor, que buscan explicar los cambios que ocurren en el córtex motor primario (CM) tras un ictus:

- Modelo de inhibición interhemisférica, asume que el hemisferio ipsilesional presentaría una discapacidad sobreañadida a la causada por la propia lesión y de la cual sería responsable el hemisferio sano, al producirse un aumento de la inhibición interhemisférica procedente de este hemisferio, defiende la aplicación de protocolos inhibitorios en el hemisferio sano<sup>62</sup>.
- Modelo de vicariación, defiende que tras un ictus, el hemisferio contralateral asume las funciones del hemisferio dañado, por lo que habría que potenciar el hemisferio sano<sup>53</sup>.
- Modelo de equilibrio bimodal, rechaza la visión simplista de los anteriores y sostiene que la relevancia de la competición interhemisférica depende de la magnitud del daño cerebral y del tejido sano, que denomina “reserva estructural”. Según este modelo, en aquellos con parte del hemisferio afectado indemne, la inhibición del contralateral sería la mejor estrategia de estimulación. Sin embargo, en aquellos con poca reserva estructural en el hemisferio afecto, abogan por potenciar el hemisferio contralateral, que asumiría las funciones del contralateral dañado<sup>63</sup>.

La mayoría de los estudios realizados en ictus evaluando la eficacia de la rTMS y tDCS en la recuperación motora se han basado en estos principios, especialmente en la teoría de inhibición interhemisférica<sup>64,65</sup>. Sin embargo, es probable que estos modelos no sean aplicables a las FE, dependientes de complejas redes neuronales con conexiones entre el córtex prefrontal, los ganglios basales, el córtex parietal posterior y el cerebelo<sup>66,67</sup>.

Teniendo en cuenta la necesidad de nuevas estrategias de rehabilitación que potencien la eficacia de las tradicionales en la mejoría de las funciones ejecutivas, y el beneficio potencial de las estrategias de ECNI, surge la necesidad de analizar los principales estudios que han evaluado la eficacia y seguridad de la rTMS y la tDCS en el SD tras un ictus. El fin último de este trabajo es tratar de clarificar algunas cuestiones como: ¿qué tipo de estimulación es más efectiva en la mejora del SD? ¿Qué tipo de lesiones y en qué momento evolutivo se benefician más de estas potenciales terapias? ¿Los efectos de la ECNI son duraderos? ¿Son seguras estas técnicas? La respuesta a estas preguntas redundará en la posible incorporación de protocolos de ECNI a la práctica clínica habitual.

## 2. OBJETIVOS

El propósito de esta revisión sistemática es analizar la eficacia y seguridad de la rTMS y la tDCS en la mejoría del SD en pacientes con ictus y discernir el mejor protocolo de estimulación para este fin.

## 3. MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática basada en la declaración PRISMA<sup>68</sup>.

### 3.1 Estrategia de búsqueda.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos denominadas PubMed, Web of Science, Scopus y CENTRAL, considerándose las más relevantes a nivel científico, entre los meses de enero y marzo de 2021. Los descriptores que se han utilizado para realizar la búsqueda bibliográfica han sido (en inglés): “direct current stimulation”, “tDCS”, “Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation”, “rTMS”, “stroke”, “prefrontal”, “executive functions” y cada uno de sus componentes.

Para elaborar la fórmula de búsqueda se utilizaron los operadores booleanos “AND” (“y”) y “OR” (“o”), resultando el siguiente motor de búsqueda, que fue aplicado en cada una de las bases de datos:

(“prefrontal cortex stroke” OR “stroke” OR “frontal lobe stroke” OR “fronto-polar cortex stroke” OR “frontal stroke” OR “prefrontal stroke”) AND (“executive functions”, OR “executive function” OR "dysexecutive" OR "dysexecutive syndrome" OR "DES" OR “inhibitory control” OR “inhibition” OR “response inhibition” OR “impulsive” OR "impulsivity" OR “impulsive behavior” OR “compulsive” OR “compulsivity” OR “compulsive behavior” OR "perseveration" OR “cognitive flexibility” OR "flexibility" OR “flexible behaviour” OR “set-shifting” OR “decision making” OR “decision-making” OR “risky decision making” OR “risky decision-making” OR “working memory”) AND (“transcranial direct current stimulation” OR “tDCS” OR “repetitive transcranial direct current stimulation” OR “rtDCS” OR “Transcranial Magnetic Stimulation” OR "TMS" OR “Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation” OR “rTMS” OR “neuromodulation” OR “neurostimulation”)

### *3.2 Criterios de inclusión y exclusión.*

- Tipo de estudios:

Se han incluido estudios experimentales no randomizados así como ensayos clínicos randomizados controlados publicados en inglés y español en revistas indexadas en JCR. Se han excluido casos clínicos y series de casos.

- Población de estudio:

Adultos ( $\geq 18$  años) con ictus, confirmados mediante neuroimagen (TAC o RM craneal) y sin alteración del nivel de consciencia (definido como una puntuación en la escala de Glasgow de  $15^{69}$ ).

### *3.3 Evaluación de la calidad metodológica.*

La calidad metodológica ha sido valorada mediante la escala PEDro, diseñada para evaluar ensayos clínicos. Está compuesta por 11 criterios que analizan la validez externa (criterio 1), la validez interna (criterios 2-9) y la interpretación de los resultados (criterios 10-11)<sup>70</sup>.

## **4. RESULTADOS**

Para llevar a cabo la revisión se han buscado artículos de forma independiente en diferentes bases de datos: PubMed, Web of Science, Scopus y CENTRAL, identificándose todos los resultados disponibles hasta marzo 2021. La búsqueda identificó 568 artículos. La selección preliminar de los títulos nos facilitó la exclusión de los duplicados, con un total de 480 artículos identificados. Se realizó la lectura del título y del resumen para excluir los artículos que no eran pertinentes según la temática abordada. Después de excluir revisiones sistemáticas, estudios de caso clínico único, protocolos de investigación, artículos no escritos en inglés o español y estudios en animales, obtuvimos un total de 86 resultados. El último paso fue desarrollar una lectura del texto completo y un análisis exhaustivo del estudio que permitió la selección de los artículos pertinentes según los criterios previamente establecidos. Finalmente, se obtuvieron

como resultado 19 publicaciones que han evaluado la eficacia de rTMS y de tDCS en las FE tras un ictus (Figura 1).

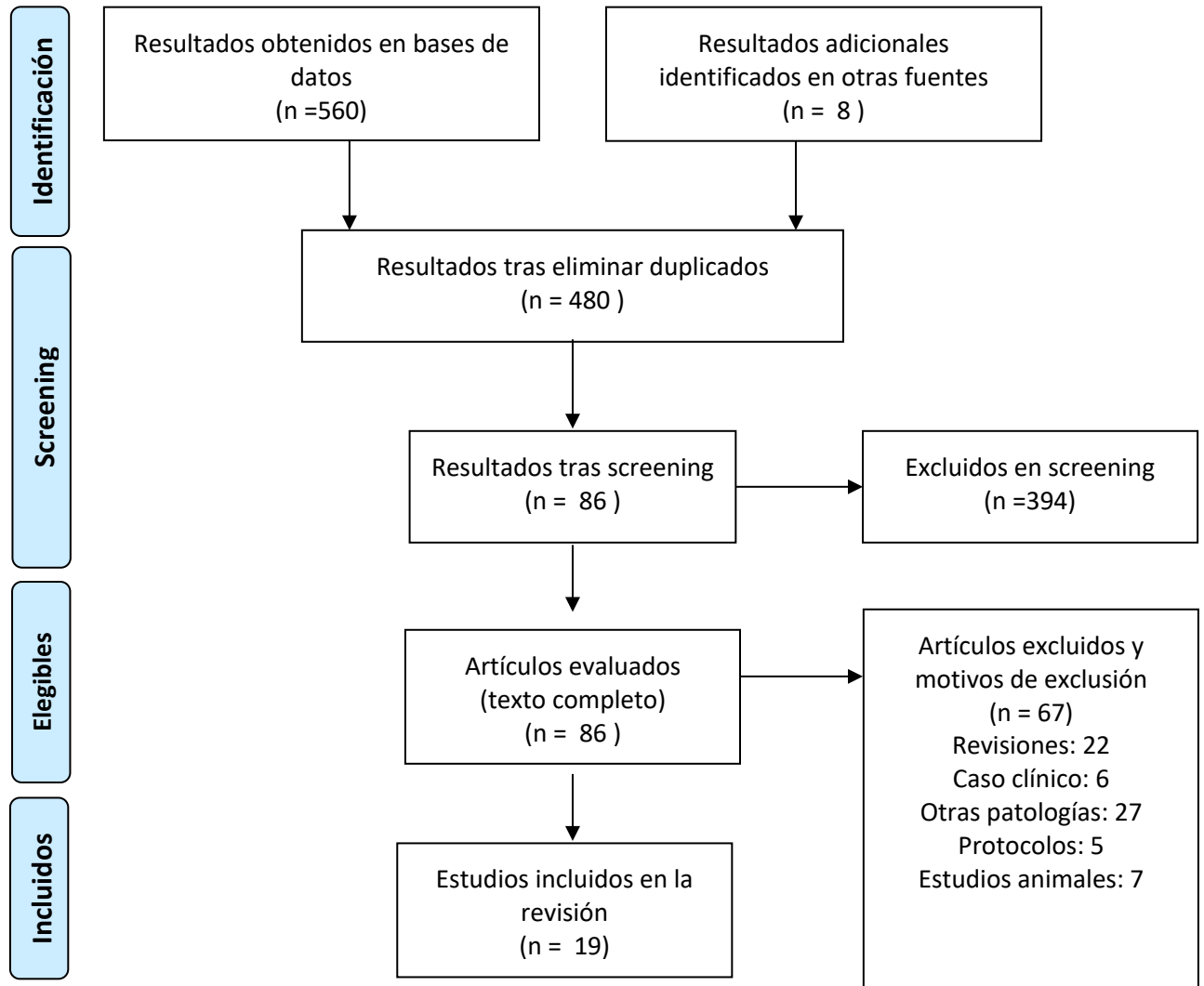


Figura 1. Diagrama de flujo según la declaración PRISMA. Resumen de las etapas seguidas para la obtención de los artículos seleccionados.

La información de los estudios seleccionados y revisados se recogió en una tabla segmentada en función de la técnica utilizada y estructurada en ocho apartados: 1) autor, año y tipo de estudio, 2) participantes (número, media de edad y número de participantes masculinos), 3) tipo de ictus, indicando cronología del ictus, número de

ictus de localización subcortical y número de lesiones hemisféricas derechas, 4) región estimulada, 5) Protocolo de estimulación, incluyendo el número de sesiones, el tiempo y los parámetros de estimulación, 6) Efecto evaluado, 7) Resultados principales, tal y como se puede apreciar en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las características de los estudios incluidos.

<i>Estudios con rTMS y función ejecutiva</i>								
Estudio, autor tipo	Población N Edad/Hombres	Tipo de ictus Subcortical /derecho	Región estimulada	Protocolo de Estimulación			Evaluación del efecto	Resultados principales
				Sesiones	Tiempo	Parámetros		
Rektorova et al, 2005 Cruzado-R	7 73 / 5	Leucopatía vascular+ infarto lacunar/cortical + SD leve 6 /N.A.	CM Iz CPFDL Iz	1 + 1	30 min	10 Hz, 450p 100% UM	TMT A, B, Digit Symbol, Digit Span, Fluencia verbal, Stroop, RCFT, HDRS	CM: ↑ Digit Symbol (MT) CPFDL: ↑ Digit Symbol (MT), Stroop (CI)
Sedlackova et al, 2008. Cruzado-R	7 70 / 5	Leucopatía vascular+ infarto lacunar/cortical + SD leve/ 6 /N.A.	CM Iz CPFDL Iz CM Iz CPFDL Iz	1 + 1+ 1 + 1	30 min	10 Hz, 450p 100% UM 1 Hz, 1800p 100% UM	TMT A,B, Digit Symbol, Digit Span, Fluencia verbal, Stroop, MADRS	→ Tests cognitivos → MADRS
Fregni et al, 2006 ECR-C	15 56 / 11	Isquémico Crónico + Paresia 13/3	CM CL	5	20 min	1 Hz, 1200p 100% UM Sham: <i>Coil</i> inactivo.	Digit Span, Stroop, MMSE. EEG simultáneo	→ Digit Span, Stroop, → EEG
Carey et al, 2008 Seguridad	10 65 / 5	Isquémico Crónico 2 / 6	Hemisferio CL	1	10+ 10 min	6Hz, 600p 90% UM + 1 Hz, 600p 90% UM	Digit Span, Symbol Search, Picture Completion, compression verbal. HVLT. BDI	↓ HVLT 24 horas post rTMS, luego → → Resto 5º día post rTMS: →
Kim et al, 2010 ECR-C	18 63 / 10	Ictus Crónico Izq + DCL N.R. / 12	CPFDL Iz	10	20 min	10 Hz, 450p 80% UM 1 Hz, 900p 80% UM Sham*	Digit Span, Visual Span, ejecución continua, Stroop, Torre Londres, BDI	→ Tests cognitivos. 10Hz: Mejoría Depresión (↓BDI)
Tsai et al, 2020 ECR-C	44 58 / 33	Ictus Crónico + DCL 8/0	CPFDL Iz	10	10 min	iTBS, 600p 80% UM 5Hz, 600p 80% UM Sham*	RBANS: Atención. BDI	iTBS, 5HZ: ↑ RBANS 5Hz: ↑↑ Atención → BDI

Li et al, 2020 ECR-C	30 65 / 16	Hemorrágico subagudo + DCL 30/11	CPFDL Iz	15		5 Hz, 2000p 100% UM +RCog Offline  Sham* + RCog Offline	MMSE MoCA r-RMf	↑MoCA,MMSE  Conectividad (r-RMf): ↑precuneo, GTI, GFI, GFM, GM (correlación con MoCA) ↓ GTM, tálamo.
Liu et al, 2020 ECR-C	58 58 / 26	Ictus crónico + déficit atención N.R./33	CPFDL Iz	20		10 Hz, 700p 90% UM + RCog Offline  Sham* + RCog Offline	TMT A, Digit Symbol, Digit Span. MMSE, FIM	↑ TMT A, Digit Symbol, Digit Span. ↑ MMSE, FIM.
Yin et al, 2020 ECR-C	34 59 / 30	Ictus Subagudo + DCL N.R./13	CPFDL Iz	20	20 min	10 Hz, 2000p 80% UM + RCog Offline  Sham*: +RCog Offline	MoCA, Stroop  r-RMf (n=14)	↑ MoCA, Stroop.  4 semanas post rTMS: ↑ MoCA, Stroop.  Conectividad(RMf): ↑ CPFM, CCAv D. ALFF: ↑ CPFM izq.

#### Estudios con tDCS y función ejecutiva

Estudio, autor, tipo	Población N Edad/ Hombres	Tipo de ictus Evolución subcortical /derecho	Región estimulada	Protocolo Estimulación			Evaluación del efecto	Resultados principales
				Sesiones	Tiempo	Parámetros		
Kang et al, 2009 Cruzado-R	20 69 / 12	Ictus Crónico +DCL 7/2  Sujetos sanos	A: CPFDL Iz C: CSO D	1 + 1	20 min	Anodal 2 mA  Sham (2mA, 1 min)	Go/No-Go (atención sostenida, CI)	↑ Go/No-Go (aciertos: atención), mantenido 3horas solo en grupo ictus.
Jo et al, 2009 Cruzado-R	10 48 / 7	Ictus subagudo + DCL 3/10	A: CPFDL Iz C: CSO D	1 + 1	30 min	Anodal 2 mA  Sham (2mA, 10seg)	2-Back (MT)	↑ 2-Back (aciertos: atención)
Park et al, 2013 ECR-C	11 65 / 5	Ictus subagudo + DCL 6/7	A: CPFDL bilateral C: Brazo no dominante	18	30 min	Anodal 2mA + RCog ONline  Sham (2mA,30seg) + RCog ONline	Digit Span, Visual Span, Ejecución continua, Stroop, TMT, MMSE	↑ ejecución continua (auditiva y visual- atención). Resto: →
Au-Yeung et al, 2014 Cruzado-R	10 62 / 10	Ictus crónico, MMSE >= 18 N.R./5	A: CM L C: CSO CL C: CM CL A: CSO L Sham: N.R.	1+1+ 1	20 min	Anodal 1mA  Catodal 1mA  Sham (1mA, 10 seg)	Stroop, destreza manual	c-tDCS CL: ↑ tiempo de respuesta stroop. (↑ destreza manual). Resto: →

Yun et al, 2015 ECR-C	30 63 / 20	Ictus subagudo + DCL Región temporal preservada 21/20	A: FT Iz, C: N.R.. A: FT D, C: N.R.. Sham (A: FT Iz, C: N.R.)	15	30 min	Anodal 2mA+ RCog Offline Anodal 2mA+ RCog Offline Sham (2mA, 30seg)+ RCog Offline	Ejecución continua Digit Spam, aprendizaje verbal, MMSE	FT Iz.: ↑Aprendizaje verbal. Resto: →
Shaker et al, 2018 ECR-C	40 54 / 40	Ictus isquémico carotideo crónico + DCL N.R.	A:CPFDL bilateral, C: CSO contralateral N.R.	13	30 min	Anodal 2mA + RCog Offline Sham (2mA, 5 seg) + RCog Offline	RehaCom (Evaluación online)	↑Atención, memoria, tiempo procesamiento, razonamiento lógico
Hosseinzadeh et al, 2018 ECR-C	100 59 / 49	Ictus isquémico crónico. N.R./43	A: GTS Iz C: GTS D C: GTS Iz A: CSO D Sham: A:GTS Iz C: GTS D No estimulación	12	30 min	Anodal 2mA Catodal 2mA Sham (Sin corriente) No estimulación	TMT A BDI	Anodal GTS Iz: ↑ TMT (Visual), ↓ BDI. Catodal GTS Iz: ↓ TMT. 3 meses: efecto mantenido.
Kolskår et al, 2020 ECR-C	54 69 / 40	Ictus crónico N.R.	A: CPFDL I C: Occipital D	6 tDCS 17 RCog	20 min	Anodal 1mA + RCog Offline Sham + RCog Offline	MT (Cogmed Evaluación online) fRM-tarea MT	No efecto. fRM-MT: No diferencias. (↑ DAN ↓ DMN)
Liu et al, 2021 ECR-C	50 65 / 27	Ictus crónico, MMSE<24, disfunción ejecutiva (MoCA) 27/20	A: CPFDL Iz C: CPFDL D	20	20 min	2mA+ RCog Sham (2mA 30 seg) + RCog offline	Wisconsin, Stroop, Digit Symbol, MMSE, MoCA ADLs.	↑ Wisconsin, Digit Symbol. ↑ MMSE, MoCA, ADLs

#### Combinación rTMS, tDCS y función ejecutiva en Ictus

Estudio, autor, tipo	Población N Edad/ Hombres	Tipo de ictus Evolución subcortical /derecho	Región estimulada	Protocolo de Estimulación			Evaluación del efecto	Resultados principales
				Sesiones	Tiempo	Parámetros		
Goh et al, 2015 Cruzado-R	10 59 / 9	Ictus Crónico 7/2	rTMS: CM L tDCS: A: CM L C: CSO CL	1 + 1	20 min	5 Hz, 1200p 90% UM 1mA	Digit Span, TMT A,B	→ Digit Span, TMT

Abreviaturas: A: Ánodo, ADLS: Activities of Daily Living Scale (evaluación funcional), ALFF: Amplitud de fluctuaciones de baja frecuencia, BDI: Inventario para la evaluación de la depresión de Beck, C: Cátodo, CCAv: Córtex cingular anterior ventral, CI: Control Inhibitorio, CL: Contralesional, CM: Córtex motor primario, CPFM: Cortex prefrontal medial, CSO: Córtex supraorbitario, D: Derecho, DAN: Red de atención dorsal, DCL: Deterioro Cognitivo Ligero, DMN: Red por defecto-defalut mode network, ECR-C: Ensayo



clínico randomizado controlado, FIM: Funtional Independence Measure (evaluación funcional),vFT: Frontotemporal, GFI: Giro frontal inferior, GFM: Giro frontal medial, GM: Giro marginal, GTI: Giro temporal inferior, GTM: Giro temporal medial, GTS: Giro Temporal Superior, HDRS: Escala de depresión de Hamilton, HVLT: Test de aprendizaje verbal (memoria), Iz: izquierdo, iTBS: Estimulación mediante TMS theta burst intermitente, L: Lesional, MADRS: Escala de evaluación de la depresión Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Min: minutos, MMSE: Test Mini-Mental State Examination, MoCA: Evaluación cognitiva global de Montreal, MT: Memoria de trabajo, N.A.: no aplicable, N.R: No reportado, p: pulsos, R: Randomizado, RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, batería de exploración neuropsicológica, incluye la atención como dominio ejecutivo, RCFT: Figura Compleja de Rey-Osterrieth, RCog: Entrenamiento, rehabilitación cognitiva, r-RMf: Resonancia magnética cerebral funcional de reposo, SD: Síndrome Disejecutivo, Seg: Segundos, TMT: Trail Making Test, UM: Umbral Motor, → Sin cambios, ↑ Mejoría o aumento, ↓ Empeoramiento o descenso.

\* La estimulación *sham* o simulada en el grupo de rTMS se realizó con los mismos parámetros que la activa, pero cambiando la orientación del *coil*, colocándolo perpendicular al cuero cabelludo.

#### *4.1 Características de los estudios.*

Se incluyeron 19 estudios con un total de 558 pacientes, 233 en estudios que evaluaban la rTMS en la mejoría de las FE en pacientes con ictus y 325 con tDCS. 12 estudios, con un total de 484 pacientes, fueron ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego, 6 evaluaron la intervención con rTMS y 6 con tDCS. El resto fueron 6 estudios experimentales de diseño cruzado y un estudio de seguridad de la intervención. Los tamaños muestrales de los estudios fueron generalmente pequeños, incluyendo entre 7 y 100 sujetos. 12 estudios tenían 2 grupos de intervención, principalmente estimulación activa y estimulación simulada. En 6 se designaron tres o cuatro grupos de estimulación, generalmente incluyendo dos o tres protocolos de estimulación real y uno de estimulación ficticia. Entre todos los pacientes incluidos, 443 habían sufrido un ictus hacía más de 6 meses (fase crónica) mientras que el resto presentaba ictus subagudo. 12 grupos de estudio incluyeron cualquier tipo de ictus, tanto isquémicos como hemorrágicos, mientras que uno incluyó únicamente hemorrágicos y en 6 se reclutaron exclusivamente isquémicos, incluyendo dos de ellos pacientes con leucopatía vascular además de, al menos, un infarto lacunar o territorial. En 8 casos fueron incluidos pacientes con déficit cognitivo leve, mientras que en 4 se incluyeron pacientes con déficit ejecutivo o atencional de manera específica. La media de edad de los pacientes incluidos se situó entre los 48 y los 73 años. En la mayoría de los estudios hubo un mayor número de hombres que de mujeres. Con respecto a las lesiones cerebrales, fueron de

localización ampliamente heterogénea, pudiendo estar en cualquier territorio vascular y lateralidad. En un estudio con rTMS evaluaron lesiones únicamente subcorticales hemorrágicas<sup>71</sup>, mientras que en otro<sup>72</sup> incluyeron únicamente lesiones en lado izquierdo, que fue el que se eligió como región de estimulación (CPFDLiz), aplicando parámetros de potenciación neuronal. Así mismo, Jo et al<sup>73</sup> reclutaron pacientes con lesiones derechas de manera exclusiva, estimulando igualmente el CPFDLiz. En todos los estudios se excluyeron personas con antecedentes de crisis convulsivas o epilepsia, enfermedades sistémicas graves o presencia de factores de riesgo para la estimulación magnética o eléctrica (Tabla 1).

#### 4.2 Características de la intervención.

Un total de 5 estudios con rTMS evaluaron de manera exclusiva parámetros potenciados (alta frecuencia, cTBS) comparándolos con estimulación simulada o estimulación con a-tDCS (en un estudio). En dos 2 estudios se evaluaron tanto parámetros estimulatorios como inhibitorios (rTMS baja frecuencia, iTBS) frente a estimulación simulada y solo un estudio evaluó el efecto de rTMS a baja frecuencia exclusivamente frente al grupo control. En el caso de los estudios con tDCS, en 8 se prefirieron parámetros de estimulación potenciadores (anodal) mientras que en dos se compararon tanto parámetros potenciadores (anodal) como inhibitorios (catodal). Ningún estudio con tDCS evaluó en exclusiva el efecto de la estimulación catodal (Tabla 1). Los lugares más frecuentemente utilizados para realizar la estimulación, con ambas técnicas de neuromodulación, fueron el CPFDLiz, independientemente de la localización de la lesión, prefiriéndose parámetros potenciadores en la mayoría de los estudios que lo eligieron como *target*. Yin et al<sup>74</sup> excluyeron aquellos pacientes con ictus en el CPF izquierdo, lugar de estimulación. Otras regiones exploradas en algunos estudios fueron el CM<sup>69,70</sup>, estimulando el hemisferio ipsilesional según el modelo de vicariación<sup>75</sup>, o el contralesional, según el modelo de competición interhemisférica<sup>76</sup>. También el giro temporal superior izquierdo<sup>77</sup>, tanto con a-tDCS como con c-tDCS y frontotemporal (FT) izquierdo y derecho, ambos con protocolos de estimulación potenciadores con tDCS<sup>78</sup>. El número de sesiones varió entre dos, generalmente en estudios cruzados en los que aplicaron una sesión a cada sujeto con cada uno de los protocolo de investigación, y

veinte. La mayoría de los ensayos clínicos aplicaron entre 10 y 20 sesiones durante 20-30 minutos (tDCS), 450-2000 pulsos (rTMS). La intensidad de la estimulación con respecto al umbral motor (UM) en el caso de los estudios con rTMS fue del 80% (3 estudios), 90% (3 estudios) y 100% (4 estudios). En el caso de la tDCS, se utilizó una intensidad de corriente de 1 mA en 3 estudios y de 2mA en 7 estudios. En 3 estudios con rTMS y 5 con tDCS se realizó entrenamiento cognitivo como complemento de la estimulación, en un caso este fue simultáneo a la estimulación eléctrica (online).

Con respecto a los protocolos de evaluación ejecutiva, las principales tareas evaluadas fueron el test de interferencia de Stroop (STR), los tests Digit Symbol (DST) y Digit Span (DSpT), Trail Making Test (TMT) A, B, así como test de ejecución continua, Go/No-Go, 2-Back. En un caso se evaluó únicamente la puntuación en el test de Montreal (MoCA), evaluándose específicamente la puntuación en los ítems de función ejecutiva. En tres estudios con rTMS se exploró el efecto de la terapia sobre síntomas depresivos, evaluados mediante el inventario de depresión de Beck (BDI), mientras que solo un grupo con tDCS incluyó la escala de depresión BDI (tabla 1).

Las evaluaciones se realizaron en todos los casos antes e inmediatamente tras la intervención. En cuatro casos se analizó el efecto a largo plazo, programando un examen cognitivo adicional a las 2, 3, 4 semanas y 3 meses respectivamente.

Del total de estudios, 2 con rTMS y 1 con tDCS incluyeron exploraciones funcionales con el objetivo de comprender la fisiopatología subyacente a los cambios cognitivos observados. Los dos primeros evaluaron RMf en estado de reposo<sup>79,80</sup> mientras que el tercero evaluó los cambios en RMf durante la ejecución de una tarea diseñada para evaluar la memoria de trabajo mediante un estímulo de seguimiento visual<sup>81</sup>. En un estudio<sup>82</sup>, como parámetro de seguridad, se realizó un electroencefalograma (EEG) de manera simultánea a la estimulación con rTMS.

#### *4.3 Resultados de la estimulación mediante rTMS.*

En general, se encontraron resultados positivos sobre las funciones ejecutivas en pacientes con ictus especialmente al utilizarse protocolos de alta frecuencia aplicados sobre el CPFDLiz, independientemente de la localización de la lesión y del tiempo de evolución del ictus, si bien un porcentaje mayor de estudios incluyó pacientes con

menos de un año de evolución. No se informó de ningún efecto adverso mayor. Seguidamente se detallan los resultados de cada uno de los estudios incluidos, resumidos de igual forma en la tabla 1.

Rektorova et<sup>70</sup> al publicaron en 2005 el primer estudio experimental evaluando el efecto de una sesión de rTMS para mejorar tareas principalmente ejecutivas en cinco pacientes con leucopatía vascular y al menos un ictus lacunar o cortical. El estudio consistió en un diseño cruzado en el que todos los pacientes fueron sometidos a dos sesiones de estimulación con rTMS con los mismos parámetros potenciadores pero aplicados en distinta región cerebral, una sobre el CPFDLiz y la otra sobre el CM izquierdo. En cada sesión de rTMS se administraron trenes de 10 pulsos, cada uno de un segundo de duración, con un total de 450 pulsos en sesiones de 30 minutos de duración y con una frecuencia de estimulación de 10 Hz. Para cada paciente se aleatorizó el orden de administración de cada sesión y se midió la eficacia de cada una de las intervenciones sobre la velocidad de procesamiento y coordinación visomotora, evaluadas con los tests TMT-A y DST. Analizaron también el efecto sobre la MT mediante el DSPT, TMT-B y el test STR. Se evaluaron, así mismo, la memoria y la presencia de depresión mediante la figura compleja de Rey-Osterrieth y la escala de depresión de Hamilton, respectivamente, antes y tras cada una de las intervenciones. Tras analizar los datos obtenidos, concluyeron que ambos protocolos de estimulación mejoraron la puntuación del DST, que evalúa atención, coordinación visuomotora y velocidad motora, sin embargo, solo los pacientes a los que se estimuló el CPFDLiz presentaron mejoría en la prueba de interferencia de STR. El STR evalúa la capacidad de resistir la interferencia de tipo verbal, reaccionando selectivamente al estímulo externo, siendo un buen instrumento de medida del CI y de la atención selectiva (MT, FE)<sup>83</sup>. No se recogieron cambios en el resto de las pruebas y escalas de evaluación.

Dos años más tarde, el mismo grupo evaluó la eficacia de la rTMS para mejorar las funciones ejecutivas en una población similar de pacientes con leucopatía vascular con al menos un infarto lacunar y deterioro cognitivo ligero con afectación ejecutiva<sup>82</sup>. En este estudio aplicaron a cada paciente cuatro sesiones con parámetros distintos, siguiendo un orden aleatorizado: Alta frecuencia (10 Hz) y baja frecuencia (1 Hz) en CM y CPFDLiz y utilizando técnicas estereotaxicas para posicionar correctamente el *coil* de

estimulación. En este caso, no se evidenciaron diferencias en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas (TMT-A, B, DST, DSpT, STR) tras la estimulación con ninguno de los parámetros explorados<sup>84</sup>.

Posteriormente, Fregni et al<sup>85</sup> presentaron el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado, doble ciego con rTMS para mejorar los déficit motores residuales en pacientes con ictus isquémicos crónicos (más de un año de evolución). Evaluaron las funciones ejecutivas y monitorizaron cada sesión con EEG continuo así como el efecto de cada sesión sobre el UM mediante TMS. Contaban con 15 pacientes, aleatorizados 1:2, con lo que 5 pacientes fueron asignados al grupo control con estimulación simulada y 10 pacientes fueron sometidos a estimulación activa consistente en estimulación a 1Hz sobre CM contralesional, con un total de 5 sesiones. El protocolo de estimulación se basó en la teoría de competición interhemisférica, aplicando baja frecuencia (1Hz) sobre el córtex motor del hemisferio sano con el objetivo de disminuir el posible efecto inhibitorio deletéreo sobre el hemisferio contralateral, lesionado.

Como variables de seguridad, evaluaron la situación ejecutiva antes y tras las sesiones de estimulación para asegurarse que no se producía un detrimento de las mismas al estimular el córtex motor. Eligieron los test STR y DSpT como medida de resistencia a la interferencia y MT, respectivamente, y realizaron, así mismo, una evaluación cognitiva global mediante el test Mini Mental State Examination (MMSE). Los resultados de este estudio mostraron ausencia de cambios en la ejecución de los tests cognitivos, objetivándose una mejoría significativa en las escalas de evaluación motora, con un mayor beneficio en aquellos con mejor situación motora basal y con correlación inversa con el UM evaluado mediante TMS, con efecto cumulativo beneficioso de las sesiones. Con respecto a variables de seguridad, en el grupo activo, un paciente reportó cefalea leve y otro reportó aumento de ansiedad. No se evidenciaron cambios en la actividad eléctrica en el EEG.

En el estudio llevado a cabo por Carey et al<sup>72</sup>, incluyeron sujetos con ictus isquémico de más de 6 meses de evolución buscando evaluar la seguridad de un protocolo de estimulación basado en una sesión combinando parámetros de alta frecuencia (10

minutos de estimulación a 6Hz) seguidos de baja frecuencia (10 minutos de estimulación a 1 Hz) aplicado al córtex motor contralesional destinado a mejorar la función motora. De nuevo, realizaron evaluaciones cognitivas, principalmente de tareas ejecutivas, como variable de seguridad, incluyendo: velocidad de procesamiento, atención, así como de memoria y aprendizaje verbal tras la sesión de estimulación y durante los cinco días sucesivos posteriores. Aplicaron una sesión de estimulación a 10 pacientes, sin incluir grupo control, siguiendo un diseño experimental de seguridad. No se objetivaron cambios tras la sesión, salvo un empeoramiento en la prueba de aprendizaje verbal (capacidad de recordar una lista de palabras) post-estimulación, que no se mantuvo en las sucesivas visitas de seguimiento tras la intervención. No se registraron eventos adversos mayores pero cuatro pacientes presentaron cefalea leve y todos manifestaron fatiga tras el tratamiento.

En los años sucesivos, se diseñaron ensayos clínicos específicamente dirigidos a analizar el potencial neuromodulador de la rTMS sobre funciones cognitivas tras un ictus. La mayoría evaluaron múltiples dominios cognitivos, así como escalas de depresión. Kim et al<sup>86</sup> aplicaron 10 sesiones de rTMS sobre el CPFDLiz a alta y baja frecuencia en dos grupos de pacientes que compararon con un grupo de estimulación simulada, con el objetivo de mejorar las funciones ejecutivas. Examinaron los cambios en atención, memoria de trabajo, así como otros dominios como memoria verbal y visual y coordinación visuomotora y el estado de ánimo mediante el BDI. No consiguieron probar el beneficio de la rTMS aplicada sobre el CPFDLiz en la mejoría ejecutiva, con ninguno de los parámetros aplicados, pero reportaron una mejoría de la depresión en el grupo sometido a estimulación de alta frecuencia. No reportaron ningún efecto adverso mayor.

Tsai et al<sup>71</sup> presentaron un estudio en el que exploraron el efecto de estimulación a alta frecuencia (excitatoria) y la estimulación iTBS (inhibitoria) sobre el CPFDLiz para la mejoría de las funciones cognitivas en pacientes con ictus crónico, tanto isquémicos como hemorrágicos, que presentaran afectación hemisférica izquierda (ipsilateral al lado estimulado). Como batería de exploración neuropsicológica utilizaron el inventario RBANS, que incluye evaluación de la atención, así como de la memoria y habilidades

visuoespaciales. También se evaluó la presencia de depresión mediante el BDI. Los autores encontraron una mejoría significativa en la puntuación total del RBANS en ambos grupos de estimulación, sin evidenciarse cambios en la puntuación del BDI, tras 10 sesiones de estimulación. Específicamente, la mejoría en atención fue significativamente mayor en el grupo de estimulación con parámetros excitatorios (5Hz vs TBS).

En 2020, Liu et al<sup>87</sup> evaluaron 58 pacientes con ictus crónico y específicamente presencia de un déficit atencional, evaluado mediante el MMSE y el test de cancelación. Como variable para medir eligieron el cambio en la atención sostenida evaluada mediante los test TMT-A, DST, DSPT. Evaluaron además la cognición global con el MMSE y la situación funcional mediante la escala de independencia funcional FIM. Todos los dominios evaluados mejoraron de manera significativa en el grupo activo con respecto al control, que recibió 15 sesiones de rTMS a 5Hz, 100% UM combinadas con entrenamiento cognitivo.

Finalmente, existen dos estudios (Li. 2020, Yin 2020) recientemente publicados que además de investigar la eficacia de la rTMS en las funciones ejecutivas y otras funciones cognitivas se propusieron caracterizar los mecanismos involucrados en la reorganización neuronal inducida por la rTMS. Para ello analizaron los cambios en RMf cerebral 3T, evaluando las oscilaciones del nivel de oxigenación en cada región cerebral (BOLD, según sus siglas en inglés) en estado de reposo, analizando la amplitud de fluctuación de baja frecuencia (ALFF), indicador de la actividad neuronal espontánea, y los cambios regionales en la conectividad funcional (CF), antes y tras la neuroestimulación. Analizaron además la relación entre las características del estado de reposo y la ejecución cognitiva pre-post tratamiento.

En el primero, realizado por Li et al<sup>88</sup>, incluyeron ictus hemorrágicos subcorticales de menos de 3 meses de evolución y aplicaron un protocolo de estimulación cortical potenciador sobre el CPFDLiz (5Hz, 100% UM, 15 sesiones), comparándolo con un grupo control al que se aplicó estimulación simulada. En comparación con el grupo control, el grupo activo mostró una mejoría significativa en la puntuación del test de MoCA, que se correlacionó con un aumento de la conectividad entre el CPFDLiz y otras regiones

(precuneo, giros temporal inferior, frontal medial, frontal inferior y marginal). Este grupo presentó además un descenso en la CF entre el CPFDLiz y el giro temporal medial y el tálamo. Con respecto a los cambios de ALFF, el grupo sometido a rTMS presentó valores más elevados en las siguientes regiones: giros temporal superior, frontal inferior, parahipocampal y valores más reducidos en los giros temporal medio y fusiforme.

Así mismo, Yin et al<sup>73</sup> incluyeron pacientes con ictus isquémico o hemorrágico subagudo (menos de 6 meses de evolución) en cualquier localización pero sin lesión completa del CPFDL, que eligieron como target de estimulación, así como deterioro cognitivo ligero definido como puntuación en el test de MoCA < 26. Aplicaron igualmente un protocolo potenciador de mayor frecuencia (10 Hz), al 80% del UM con 20 sesiones y objetivaron mejoría en el MoCA y test STR tras la estimulación, a las 2 y a las 4 semanas. En RMf BOLD de reposo encontraron una correlación entre la puntuación cognitiva en cada test y un aumento del ALFF en el córtex prefrontal medial izquierdo y un aumento de la CF hacia el CPF medial y cingular anterior ventral derechos, con coeficientes de correlación de 0,9 y 0,8 ( $p < 0,05$ ), respectivamente.

#### *4.4 Resultados de la estimulación mediante tDCS.*

Se hallaron resultados positivos sobre las funciones ejecutivas, sin notificarse eventos adversos mayores, especialmente al utilizarse protocolos de estimulación anodal a una intensidad de 2mA aplicados sobre el CPFDLiz, independientemente de la localización de la lesión y del tiempo de evolución del ictus. Se encontraron, así mismo, resultados positivos con estimulación anodal a 2mA sobre el CPFDL bilateral, FT y temporal superior izquierdos. A continuación, se recogen los principales resultados de cada uno de los estudios incluidos.

Kang et al<sup>89</sup> llevaron a cabo en 2009 un primer estudio con tDCA en pacientes con ictus buscando evaluar su efecto sobre las funciones ejecutivas y otros dominios cognitivos. Realizaron un diseño cruzado aleatorizado en el que evaluaron 10 pacientes con ictus crónico, excluyendo lesiones cerebelosas y troncoencefálicas, que presentaban deterioro cognitivo leve. Reclutaron también 10 sujetos sanos y sometieron a ambos



grupos, en orden aleatorio, a una sesión con a-tDCS, 2mA sobre el CPFDLiz y a una sesión de estimulación simulada, separadas al menos 48 horas. Los autores informaron de una mejoría en el número de aciertos en la tarea Go/No-Go en el grupo activo, que indica una mejoría de la atención sostenida, con un beneficio que se mantuvo al evaluarlo tres horas después de la intervención solo en el grupo de pacientes con ictus.

Jo et al<sup>90</sup> diseñaron un estudio cruzado aleatorizado con sujetos que habían padecido un ictus hemisférico derecho y se encontraban en fase subaguda, a los que sometieron a dos sesiones consecutivas de a-tDCS sobre la misma zona que en el estudio de Kang (A: CPFDLI, C: CSO derecho), una con una intensidad de 2 mA (30 min) y otra simulada. El orden de aplicación fue aleatorio. Como dominio cognitivo, evaluaron una tarea de MT verbal tipo 2-back, teniendo en cuenta el número de aciertos, reconocimientos correctos y el tiempo de respuesta como parámetros de control inhibitorio y atención. Los resultados fueron favorables para el grupo de estimulación anodal real, con mejoría en el número de respuestas correctas y el reconocimiento de respuestas erróneas, pero sin mejorar el tiempo de respuesta.

En 2013, Park et al<sup>78</sup> realizaron el primer ensayo clínico controlado aleatorizado dirigido a evaluar la mejoría en funciones cognitivas tras un ictus, combinando la intervención con 18 sesiones de 30 minutos con a-tDCS a 2mA sobre el CPFDL bilateral, posicionando el cátodo en el brazo no dominante, con entrenamiento cognitivo simultaneo a la estimulación comparándola con estimulación simulada. Evaluaron dominios ejecutivos recogidos en una batería neuropsicológica computerizada que incluía las siguientes tareas: DSPT, Visual Span Test, test de ejecución continua (CPT, por sus siglas en inglés), TMT, STR; así como funcionamiento cognitivo global mediante la versión coreana del MMSE. Tras la terapia de neuroestimulación combinada con entrenamiento cognitivo, se evidenció mejoría en ambos grupos de tratamiento, hallándose diferencias significativas en el grupo activo para el CPT (auditivo y verbal), como reflejo de la mejoría en la atención sostenida.

Au-Yeung et al<sup>91</sup> investigaron la aplicación de a-tDCS sobre el CM lesional (potenciadora según la teoría de competición interhemisférica), catodal sobre sobre CM contralesional (inhibidora) y simulada, aplicando una sesión con cada protocolo de estimulación en los

10 pacientes con ictus isquémico crónico incluidos en el estudio. Evaluaron destreza motora, y además, atención selectiva y resistencia a la interferencia mediante el test STR. Los resultados obtenidos mostraron una mejoría en el tiempo de respuesta en el test STR tras la sesión de c-tDCS en el CM contralesional, así como una mejoría en la destreza motora con dicho protocolo. No se objetivaron otras diferencias. Si bien esta mejoría podría estar relacionada con la mejoría de la destreza motora, los autores argumentan que solo se objetivó en la tercera parte de la prueba, en la que se presentan nombres de colores escritos en colores distintos a los que se refieren, incongruentes. Es en esta fase es en la que entran en juego de manera más significativa los circuitos neuronales involucrados en la inhibición de respuesta.

El objetivo del estudio de Yun et al<sup>77</sup> fue evaluar si existían diferencias en la mejora de las funciones ejecutivas tras aplicar tres tipos de estimulación con tDCS en 45 pacientes con ictus de cualquier etiología, pero sin afectación temporal (región elegida de estimulación), y que presentaran DCL (MMSE $\leq$  27). Los grupos de tratamiento fueron a-tDCS sobre la región FT izquierda, a-tDCS sobre la región FT derecha y sham, 15 sesiones de 30 min, combinadas con entrenamiento cognitivo. Antes y tras el tratamiento evaluaron la evolución cognitiva global (MMSE) y dominios ejecutivos específicos (CPT, evaluando la atención continua verbal y auditiva, MT), así como memoria verbal (verbal learning test). Los resultados revelaron una mejoría en las tareas de aprendizaje verbal significativamente superior en el grupo de estimulación anodal FT izquierda con respecto a los otros dos grupos. Los tres grupos mejoraron en dominios ejecutivos tras el tratamiento.

Posteriormente, Shaker et al<sup>81</sup>, realizaron un estudio de estimulación bilateral sobre el CPF mediante estimulación anodal en pacientes con ictus crónico en territorio carotideo, aplicando 12 sesiones de 30 minutos tres veces a la semana, seguidas de entrenamiento cognitivo. Reportaron mejoría en atención, memoria figurada, tiempo de procesamiento y razonamiento lógico (evaluados con un software computerizado) en ambos grupos, pero mayor de manera significativa en el grupo de tratamiento activo.

El mismo año, el grupo de Hosseinzadeh<sup>92</sup> publicó un artículo en el que evaluaron el efecto de la estimulación anodal y catodal vs simulada a una intensidad de 2mA sobre el giro temporal superior izquierdo, 12 sesiones de 30 minutos. Realizaron, además, un seguimiento posterior a los tres meses para evaluar el efecto a medio-largo plazo de la tDCS. Añadieron, además, un cuarto grupo control sin estimulación de ningún tipo y aplicaron la prueba cognitiva TMT como variable de funcionamiento ejecutivo, evidenciaron mejoría significativa en la atención visual en el grupo de a-tDCS, mantenida a los 3 meses. Contrariamente, la estimulación catodal en el giro temporal superior izquierdo generó un empeoramiento transitorio en las puntuaciones en el TMT. Ambos montajes mejoraron la depresión, evaluada mediante el BDI.

El siguiente estudio identificado, de Kolskår et al<sup>75</sup>, evaluó el efecto de la a-tDCS a 1mA sobre el CPFDLiz (6 sesiones) combinada con entrenamiento cognitivo (17 sesiones) sobre la memoria de trabajo y añadió una evaluación mediante RMf con una tarea de memoria de trabajo (seguimiento visual de múltiples objetos) realizada antes y tras las sesiones de neuroestimulación. No encontraron efecto positivo de la tDCS con los parámetros analizados entre los grupos. Tampoco hubo diferencias en los patrones de activación cerebral en RMf durante la realización de la tarea. En ambos grupos se detectó que aquellos pacientes con mejor actuación en la tarea de MT mostraron una mayor activación en las regiones que conforman la DAN (cingular anterior, prefrontal dorsolateral, caudado) y un menor grado de inactivación en la DMN (giro cingular posterior, giros prefrontal medial y temporal superior y medial). Aquellos pacientes con mejor puntuación cognitiva presentaron menor disminución de la DMN.

Por último, el más reciente de los estudios seleccionados es el de Liu et al<sup>92</sup>, en el que seleccionaron pacientes con ictus entre 6 y 18 meses de evolución que presentaban específicamente una disfunción ejecutiva, evaluada mediante el subtest ejecutivo de MoCA (puntuación menor a 4). Los parámetros evaluados fueron el test de Wisconsin (SCWT), STR, DST, evaluando atención selectiva, flexibilidad cognitiva, resistencia a la interferencia, velocidad de procesamiento y coordinación visuo-motora, así como MMSE, MoCA y la escala de actividades de la vida diaria. El grupo de estimulación activa, que recibió 20 sesiones de 20 minutos de a-tDCS sobre el CPFDLiz a 2mA, presentó

mejoría significativa en el SCWT y DST, así como en la puntuación del MMSE, MoCA. El resultado de la escala de evaluación funcional de las actividades de la vida diaria también mejoró significativamente en el grupo activo.

#### *4.5 Resultados de la estimulación mediante rTMS vs tDCS*

Se identificó un único estudio, Goh et al,<sup>75</sup> que evaluó los efectos cognitivos tras la aplicación de las dos técnicas, una sesión de cada técnica con parámetros estimuladores sobre el córtex motor primario lesionado con un diseño aleatorizado cruzado en el que los 10 sujetos fueron sometidas a ambas intervenciones, con al menos una semana entre ambas. Evidenciaron un aumento de UM en un 60% y un 100% con tDCS y rTMS respectivamente, sin traducirse en cambios en las variables ejecutivas analizadas.

#### *4.6 Evaluación de calidad metodológica*

La calidad metodológica fue evaluada con la escala PEDro, compuesta por 11 criterios. Para analizar la validez externa (criterio 1), para analizar la validez interna (criterios 2-9) y para facilitar la interpretación de los resultados (criterios 10-11). Atendiendo a los resultados de la escala PEDro, que se presentan en la Tabla 2, y considerando que los estudios que alcanzan una puntuación superior a 9 puntos tienen una calidad metodológica excelente; entre 6 y 8, buena; entre 4 y 5, regular; e inferior a 4, mala<sup>93</sup>. Se puede concluir que la calidad de 12 de los ensayos clínicos (63%) es catalogada de excelente calidad cumpliendo de 9 a 11 criterios, 6 de los artículos (31.5%) cumplieron 8 criterios, considerándose de buena calidad. En uno de los 19 estudios se obtuvo una calidad regular, con una puntuación de 5, dado que se trataba de un estudio experimental de seguridad, con un único grupo de investigación, no estando controlado ni aleatorizado.

Tabla 2. Escala de PEDro de valoración de la calidad de los artículos del estudio.

ITEM	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Puntuación total
Rektorova, 2005	✓	✓	X	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	8
Sedlackova, 2008	✓	✓	X	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	8
Fregni, 2006	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Carey, 2008	✓	X	X	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	5
Kang, 2009	✓	✓	X	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	8
Jo, 2009	✓	✓	X	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	8
Kim, 2010	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Park, 2013	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Au-Yeung, 2014	✓	✓	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	9
Goh, 2015	✓	✓	X	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	8
Yun, 2015	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	9
Hosseinzadeh, 2018	X	✓	✓	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	8
Shaker, 2018	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	9
Kolskår, 2020	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Li, 2020	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Liu, 2020	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Tsai, 2020	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Yin, 2020	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10
Liu, 2021	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	10

Abreviaturas: ✓ : Si, X: No. ÍTEM: 1. Criterios elección; 2. Asignación aleatoria; 3. Asignación oculta; 4. Grupos similares; 5 Sujetos cegados; 6. Terapeutas cegados; 7. Evaluadores cegados; 8. Seguimiento adecuado; 9. Análisis por intención de tratar; 10 Comparación entre grupos; 11 Medidas puntuales y de variabilidad.

## 5. DISCUSIÓN

El propósito de esta revisión sistemática fue examinar la literatura científica actual con el fin de analizar la eficacia y seguridad de diferentes protocolos de neuromodulación mediante TMS y tDCS para la rehabilitación del SD en personas con ictus, intentando delimitar los parámetros de estimulación más beneficiosos. Los resultados obtenidos sugieren que ambas técnicas de neuromodulación podrían ser de utilidad como herramientas complementarias a las estrategias de rehabilitación convencionales, aunque son necesarios más estudios dada la variabilidad en los hallazgos descritos. Independientemente de la topografía de la lesión, los parámetros que demostraron mayor eficacia, especialmente en la mejoría de la atención y la MT, fueron los que buscaron inducir una PLP sobre el CPFDLIz: alta frecuencia (5-10 Hz) con rTMS y a-tDCS a 2mA.

El CFPDL, debido a sus robustas conexiones con regiones anatómicas corticales y subcorticales está fuertemente implicado en las FE<sup>94</sup> fue, por tanto, el lugar de estimulación elegido en la mayoría de los estudios incluidos. Algunos de los estudios iniciales evaluaron FE tras estimular el CM, sin evidenciarse cambios salvo mejoría en el tiempo de respuesta en la prueba STR. Únicamente se eligió el giro temporal superior como región de estimulación en un caso, relacionándose la estimulación con a-tDCS en lado izquierdo con mejoría ejecutiva (TMT) y en la puntuación del BDI (mejoría de los síntomas depresivos)<sup>77</sup>. En un estudio con a-tDCS se evidenció mejoría en el aprendizaje verbal tras estimular la región frontotemporal izquierda.

Se ha demostrado previamente, en pacientes sanos, que la estimulación sobre el CPFDLIz reduce el efecto de la fatiga cognitiva<sup>95</sup>, mejora las FE<sup>96,97</sup> y facilita la capacidad de realizar tareas simultáneas<sup>98</sup>. En poblaciones con patología neuropsiquiátrica también ha sido una de las principales regiones de estimulación exploradas en estudios que buscaban mejorar FE y estado de ánimo<sup>99</sup>. El CPFDLIz ha sido el principal target de estimulación en depresión mayor o trastorno bipolar<sup>47</sup>, mejorando los síntomas depresivos pero además las FE<sup>100</sup>, y el control inhibitorio cognitivo y motor<sup>101</sup>, TDAH<sup>102</sup> o esquizofrenia, mejorando los síntomas de la enfermedad y la MT<sup>103</sup>. Así mismo, en

pacientes con autismo, la estimulación sobre el CPFDL bilateral ha demostrado su potencial para mejorar la MT<sup>48</sup> y en sujetos con Alzheimer, la estimulación con rTMS a alta frecuencia sobre el CPFDL se ha relacionado con una mejoría en las FE<sup>104</sup>. En todos ellos, se eligieron parámetros potenciadores buscando una activación del CPF.

El mecanismo mediante el cual la estimulación a nivel del CPFDL mejoraría las FE no está claramente elucidado, la principal hipótesis sostiene que aumentar la actividad a dicho nivel se traduciría en una modulación de la actividad cerebral en regiones corticales posteriores, potenciando así la activación de red ejecutiva central<sup>64</sup>. Recientemente, Kim et al exploraron mediante RMf de reposo (Secuencias BOLD) los cambios en el córtex cerebral tras estimular el CPFDL mediante tDCS en participantes sanos, utilizando estimulación simulada y real con intensidad de 1mA y 2mA. Analizaron principalmente la interacción del CPFDL y las regiones parietales posteriores y encontraron que tras estimular con 1 o 2 mA el CPFDL, específicamente el área de Brodmann 9, se producía un aumento de la conectividad con las regiones parietales, lo que conformaría la red de conectividad fronto-parietal<sup>64</sup>. Hallazgos similares habían sido demostrados por Mondino et al<sup>105</sup> en sujetos sanos, que describieron una relación entre la actividad del CPFDL y parietal tras una única sesión de estimulación con a-tDCS a 1mA, cambios que se producían en los primeros 15 minutos tras la estimulación<sup>105</sup>. Un estudio con a-tDCS aplicada en sujetos sanos sobre el CPFDL de manera consecutiva durante tres días mostró una influencia de esta sobre la perfusión cerebral evaluada mediante RM de reposo, secuencia arterial *spin labeling*, con mayor perfusión en el locus ceruleus. Estos autores hipotetizaron que la activación de esta región cerebral podría excitar el sistema noradrenérgico, responsable de los cambios cognitivos reportados<sup>106</sup>. En dos de los artículos incluidos en esta revisión se evaluaron los cambios cerebrales mediante MRf de reposo tras la estimulación con rTMS sobre el CPFDL, a 5 y 10Hz respectivamente<sup>71,80</sup>. Li et al<sup>71</sup> evidenciaron un aumento en la conectividad entre el CPFDL y el precuneo, giros temporal inferior, frontal medial, frontal inferior y marginal. El precuneo actúa como centro funcional en la DMN, interaccionando simultáneamente con la DMN y redes frontoparietales como punto de control cognitivo<sup>107</sup>. De manera similar, Yin et al<sup>71</sup> encontraron tras la estimulación magnética a alta frecuencia del CPFDL un aumento en la conectividad entre el CPF medial derecho y el córtex cingular anterior ventral, estructuras asociadas con la flexibilidad cognitiva y

componentes fundamentales de la red de saliencia, que media los cambios en la activación de la DMN y la CEN<sup>80,108</sup>. Hallazgos similares fueron reportados en otro estudio por Xue et al, realizado en sujetos sanos<sup>109</sup>. Finalmente, un estudio con tDCS evaluó los cambios en RMf durante una tarea de MT visual, sin evidenciar diferencias entre el grupo de intervención y el grupo control, presentando ambos un aumento de actividad en regiones corticales que componen la DAN e inactivación de la DMN durante la tarea<sup>81</sup>.

En cuanto a los parámetros de estimulación estudiados, un mayor número de autores eligieron parámetros potenciadores, mostrando una mayor eficacia en la mejoría de las FE frente aquellos que exploraron parámetros inhibitorios. No obstante, en el caso de tDCS, todos los estudios salvo uno colocaron el cátodo en el hemisferio contralateral, siendo la región supraorbitaria contralateral la más utilizada. Este hecho podría haber contribuido a que los cambios cognitivos fueran el resultado no solo de la estimulación anodal sino también de la inhibición mediada por el cátodo. En un metaanálisis que evaluó el efecto de la estimulación mediante tDCS anodal sobre el CPFDL en individuos sanos para mejorar la MT, evidenciaron mejores resultados al utilizar mayor densidad de corriente y un localización extracefálica del cátodo<sup>99</sup>.

Los dominios ejecutivos en los que se objetivó una mejoría de mayor consistencia entre estudios fue la atención y la MT, funciones fuertemente ligadas al CPFDL<sup>108</sup>. En la gran mayoría de estudios se eligieron herramientas neuropsicológicas básicas de evaluación ejecutiva (STR, TMT, DST...), identificándose únicamente dos casos en los que se utilizaron pruebas neuroconductuales (n-Back, Go/No-Go). La topografía de las lesiones incluidas fue muy variable, observándose mejorías en estos dominios tanto en estudios con protocolos de PLP en pacientes con lesión específica en el hemisferio estimulado (izquierdo) como con integridad de la región estimulada y tanto con pacientes con lesiones estrictamente subcorticales como corticales. No hubo consenso en el tiempo de evolución del ictus al momento de la estimulación, objetivándose grandes diferencias entre estudios. Se observó una tendencia en los estudios más recientes a incluir pacientes con menor tiempo evolutivo, entre 3 y 18 meses. Así mismo, en la mayoría se incluyeron pacientes con puntuaciones variables en el MMSE y únicamente en cuatro



casos se seleccionó a los sujetos utilizando herramientas específicas de evaluación ejecutiva.

En cuanto a la duración del efecto modulador de la ECNI a largo plazo, únicamente dos estudios, uno con rTMS y uno con tDCS demostraron persistencia del efecto beneficioso en las FE 4 semanas y 3 meses tras la intervención, respectivamente<sup>71,77</sup>. Estudios previos con TMS en sujetos sanos mostraron una mejoría en la memoria y la conectividad hipocampo-cortical evaluada mediante RMf de reposo que se mantuvo de manera robusta 15 días tras la intervención durante cinco días consecutivos<sup>110</sup>. En otro estudio con a-tDCS sobre el CPFDLz en sujetos sanos, evaluando el efecto sobre la MT se observó una persistencia de la mejoría 24 h después de la intervención. Sin embargo, no demostraron ganancia cognitiva adicional sobre las FE tras la segunda y tercera sesión de estimulación<sup>111</sup>. Estudios previamente realizados en pacientes con ictus evidenciaron una mejoría mantenida tanto con tDCS como con TMS en la rehabilitación de la negligencia visuoespacial y de la afasia hasta 4 y 16 semanas tras el tratamiento<sup>112,113</sup>.

En definitiva, la mayoría de los autores hipotetizan que al aplicar un determinado protocolo de ECNI sobre el CPFDL o sobre otra estructura cortical involucrada en funciones cognitivas concretas se modularía la función cognitiva con la que esta estructura se relaciona. Sin embargo, cada protocolo de estimulación podría modificar a la vez varias funciones distintas ocurriendo de manera simultánea y con objetivos distintos<sup>65</sup>. Esto podría explicar algunos resultados distintos, contradictorios, al estimular el CPF con el objetivo de mejorar componentes ejecutivos<sup>65</sup>. Un ejemplo es el estudio de Batsikadze et al<sup>114</sup>, que demostró un efecto facilitador de la estimulación catodal mediante tDCS al estimular el CPF con el objetivo de mejorar las FE. La gran variabilidad en los resultados obtenidos apoya la noción de que los modelos duales basados en DLP y PLP inicialmente propuestos en el CM en pacientes con ictus serían demasiado simplistas para explicar los fenómenos de neuroplasticidad que afectan a la cognición en pacientes con daño cerebral adquirido. Es posible, por tanto, que puedan evidenciarse cambios facilitadores tras aplicar protocolos de estimulación tradicionalmente considerados inhibidores, lo cual sería el resultado de la inhibición de una función neuronal que, en consecuencia, potenciaría un comportamiento específico

(por ejemplo: mayor rapidez de respuesta al inhibir el control inhibitorio sobre dicha respuesta). Esta variabilidad de respuesta a la estimulación, así como la cantidad de estructuras cerebrales involucradas en las FE dificulta la estandarización de protocolos de ECNI para la rehabilitación cognitiva en pacientes con daño cerebral.

Algunas estrategias que podrían ayudar a disminuir la incertidumbre sobre la respuesta cognitiva tras la ECNI sería homogeneizar el perfil clínico y anatómico de los individuos estudiados en los distintos ensayos clínicos y monitorizar los cambios en actividad cerebral mediante técnicas funcionales como el EEG, la RMf o la espectroscopia de infrarrojo cercano, así como la potenciación de las redes neuronales que nos interesa estimular para que se encuentren “activas”<sup>57,58</sup>. A este respecto, la mayoría de los estudios analizados incluyeron programas específicos de entrenamiento de FE inmediatamente tras la intervención, salvo un caso en el que el entrenamiento se realizó durante la estimulación con tDCS, con buenos resultados<sup>89</sup>. Actualmente, no queda claro el mejor momento para realizar el entrenamiento cognitivo, debatiéndose si la ECNI debiese aplicarse antes, durante o tras el mismo. Esto se basa en la teoría de que los efectos de la ECNI, especialmente de la tDCS, que no cuenta con capacidad de inducir potenciales de acción, dependerían de la interacción de campos eléctricos neuronales activos, morfología neuronal y la dinámica cerebral endógena<sup>115,116</sup>.

Finalmente, con respecto a la seguridad de ambas técnicas, los efectos adversos (EAs) principalmente reportados en los estudios analizados fueron menores, especialmente cefalea, fatiga o molestias locales, transitorias, similares a los reportados la literatura<sup>40,117</sup>. Ningún estudio reportó efectos adversos mayores, si bien en ninguno se incluyeron pacientes con antecedentes de epilepsia o convulsiones. El riesgo de desarrollo de crisis epilépticas concierne principalmente a la TMS debido a su potencial para generar potenciales de acción y a que condiciona un campo eléctrico dinámico y de mayor magnitud que el inducido con tDCS<sup>117</sup>. Cho et al analizaron todos los casos de crisis epiléptica asociadas a TMS reportados en la literatura hasta febrero 2020, identificando 41 casos, 13 en individuos sanos y 28 en pacientes con patología neurológica o neuropsiquiátrica. En 19 casos se había realizado estimulación con rTMS a alta frecuencia, en un caso baja frecuencia, iTBS en 2, estimulación de pulso único (no

terapéutico) en 8 y finalmente en 9 casos con 2 con iTBS , 1cTBS y 9 con protocolos de TMS variante “deep” (capaces de alcanzar regiones cerebrales profundas)<sup>118</sup>. Diversas condiciones médicas y fármacos podrían descender el umbral epileptógeno y aumentar la probabilidad de crisis durante TMS, especialmente en pacientes con daño cerebral adquirido o enfermedades neurodegenerativas, así como en pacientes con depresión<sup>117</sup>. No obstante, estudios realizando TMS de manera simultánea a monitorización EEG tanto en pacientes sanos como en individuos con patología neuropsiquiátrica no evidenciaron cambios epileptiformes subclínicos<sup>119</sup>. De igual forma, uno de los estudios incluidos en esta revisión no informó de actividad epileptiforme durante la estimulación del CM con TMS<sup>76</sup>. Sin embargo, en pacientes con epilepsia algunos estudios con rTMS-EEG simultáneo han reportado la inducción de anomalías epileptiformes con TMS, más con mayor intensidad de estimulación<sup>119</sup>. Con respecto a la tDCS, estudios en animales han evidenciado que la estimulación catodal a baja intensidad podría contribuir a controlar la actividad epileptiforme mientras que la estimulación anodal podría agravarla<sup>120</sup>. En humanos no se ha esclarecido si la estimulación eléctrica prolongada podría modular el desarrollo de crisis epilépticas y la epileptogénesis, con resultados contradictorios en los estudios realizados utilizando la c-tDCS para el tratamiento de la epilepsia<sup>120,121</sup>. En definitiva, el riesgo de inducir crisis epilépticas es mayor con rTMS que con tDCs, pero globalmente bajo con los protocolos principalmente utilizados hasta el momento<sup>119</sup>.

## **6. LIMITACIONES**

Las principales limitaciones identificadas en los estudios seleccionados, que podrían justificar la variabilidad en los resultados obtenidos, residen en la heterogeneidad del perfil de los pacientes incluidos, con distinto tiempo de evolución tras el ictus, gran variedad en la topografía y naturaleza de las lesiones, y aplicando el mismo protocolo de estimulación independientemente de la localización del ictus en la mayoría de los casos. Así mismo, los dominios de FE evaluados fueron heterogéneos entre los estudios, utilizando distintas herramientas neuropsicológicas de evaluación, lo que dificulta la realización de metaanálisis que permitan potenciar el poder estadístico de los ensayos clínicos disponibles, la mayoría con un tamaño muestra pequeño o mediano, y facilitar la generalización de los resultados. Así mismo, muy pocos estudios utilizaron tareas de

evaluación ejecutiva neuroconductual, de mayor complejidad y especificidad para examinar el SD.

Otra de las principales limitaciones es el escaso número de estudios que incluyeron técnicas neurofisiológicas o de neuroimagen destinadas a elucidar los mecanismos que subyacen a los cambios de comportamiento cognitivo objetivados en los grupos de estimulación. Este tipo de estudios permitiría comprender de qué manera la ECNI influye sobre las distintas regiones cerebrales en función de los parámetros utilizados y de la situación funcional del cerebro.

Finalmente, otros aspectos a tener en cuenta son la variabilidad intra e interindividual de respuesta a la ECNI y el posible efecto indirecto sobre las FE de la mejoría de los síntomas depresivos, no evaluados en todos los estudios incluidos. La variabilidad de respuesta a la ECNI ha sido ampliamente estudiada, con un porcentaje de respuesta entre un 50 y un 70% en individuos sanos que se ha asociado a factores biológicos como la edad o el sexo, de estilo de vida, genéticos y de estado funcional neuronal<sup>122-124</sup>.

## **7. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Los resultados de esta revisión sistemática señalan el potencial en la ECNI en la rehabilitación del SD tras un ictus. No obstante, son necesarios estudios futuros incluyendo una población más homogénea, con similar perfil lesional y cognitivo, que permita extrapolar los resultados obtenidos a la población general.

Es importante continuar desarrollando estudios en los que se incluyan técnicas de imagen estructural y funcional que ayuden a comprender el rol de cada región cerebral dañada en la neuroplasticidad cerebral y que permitan conocer la desregulación cerebral en cada fase evolutiva del ictus, atendiendo a la integridad de funciones ejecutivas.

Estudios recientes han enfatizado que la respuesta a la ECNI es altamente variable entre individuos<sup>125</sup>, un reto futuro podría ser analizar las características intrínsecas de los sujetos que se relacionan con un mayor beneficio a la ECNI para seleccionar a los mejores candidatos.

Así mismo, debido a la participación de diversas estructuras neuronales en las FE, sería interesante examinar el efecto de la estimulación sobre múltiples regiones cerebrales, ya sea de manera independiente o simultánea, junto con estrategias de neuroimagen funcional que permitan discernir el *target* más eficaz desde un punto de vista tanto neuropsicológico como neurofisiológico.

Con todo ello, el objetivo fundamental sería alcanzar las herramientas necesarias para poder individualizar el protocolo de estimulación y el entrenamiento cognitivo al perfil ejecutivo, anatómico y neurofisiológico de cada paciente, teniendo en cuenta su idiosincrasia.

## **8. CONCLUSIONES**

Tras finalizar el análisis de los resultados procedentes de los diferentes artículos incluidos en el desarrollo de la presente revisión sistemática, en este último apartado se pretende exponer las conclusiones obtenidas en función tanto de las preguntas de investigación planteadas como del objetivo establecido para la realización del estudio. Atendiendo a la primera pregunta referida al tipo de ECNI más efectiva en la mejora del SD en pacientes con ictus, es posible concluir que tanto la TMS como la tDCS han mostrado su potencial para mejorar las FE. Dado que no se han realizado ensayos clínicos comparando ambas técnicas, no es posible determinar si una es más eficaz que la otra.

A pesar de la heterogeneidad metodológica y de la población incluida, podemos concluir que aquellos pacientes con ictus subagudo, de menos de un año de evolución, podrían presentar un mayor beneficio de las estrategias de ECNI. El CPFDLiz se ha postulado como la región principalmente estimulada y con potencial de mejoría de las FE, especialmente al aplicar parámetros potenciadores tanto con TMS como con tDCS.

Finalmente, dando respuesta al objetivo de este trabajo, estamos en disposición de confirmar el posible efecto beneficioso de las estrategias de ECNI, combinadas con entrenamiento cognitivo, para potenciar la mejoría del SD en pacientes con ictus, tratándose además de técnicas seguras y bien toleradas.

## 9. REFERENCIAS

1. FEDACE. Informe FEDACE 2020.
2. Asplund K., Bonita R., Kuulasmaa K., Rajakangas AM., Feigin V., Schaedlich H., et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology: Evaluation of case ascertainment in the who monica stroke study. *Stroke*. 1995;26(3):355-60, doi: 10.1161/01.STR.26.3.355.
3. College, King's SA for E. The Burden of Stroke in Europe. s. f.
4. Kim J., Thayabaranathan T., Donnan GA., Howard G., Howard VJ., Rothwell PM., et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020:819-38, doi: 10.1177/1747493020909545.
5. Díaz-Guzmán J., Egado JA., Gabriel-Sánchez R., Barberá-Comes G., Fuentes-Gimeno B., Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272-81, doi: 10.1159/000342652.
6. Marini C., Russo T., Felzani G. Incidence of stroke in young adults: A review. *Stroke Res Treat*. 2011;2011, doi: 10.4061/2011/535672.
7. Kissela B., MD MS., Khoury J., Alwell K., Moomaw C., Woo D., et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population . *Neurology*. 2012;79(17):1781-7.
8. Ekker MS., Boot EM., Singhal AB., Tan KS., Debette S., Tuladhar AM., et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790-801, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
9. Feigin VL., Roth GA., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24, doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.

10. Barbay M., Diouf M., Roussel M., Godefroy O. Systematic review and meta-analysis of prevalence in post-stroke neurocognitive disorders in hospital-based studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;322-34, doi: 10.1159/000492920.
11. Riepe MW., Riss S., Bittner D., Huber R. Screening for cognitive impairment in patients with acute stroke. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):49-53, doi: 10.1159/000074082.
12. Walker CM., Sunderland A., Sharma J., Walker MF. The impact of cognitive impairment on upper body dressing difficulties after stroke: A video analysis of patterns of recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):43-8, doi: 10.1136/jnnp.2003.035071.
13. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64(1):135-68, doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
14. Swanson LW. *Fundamental Neuroscience*, 4th edition. Basic Plan of the Nervous System. Fourth. 2013.
15. Povroznik JM., Ozga JE., Haar C V., Engler-Chiurazzi EB. Executive (dys)function after stroke: Special considerations for behavioral pharmacology. *Behav Pharmacol*. 2018;29(7):638-53, doi: 10.1097/FBP.0000000000000432.
16. Levy R., Goldman-Rakic PS. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 2000:23-32, doi: 10.1007/s002210000397.
17. Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science (80- )*. 2017:478-82, doi: 10.1126/science.aan8868.
18. Bechara A. The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn*. 2004;55(1):30-40, doi: 10.1016/j.bandc.2003.04.001.
19. Chamberlain SR., Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry*. 2007:255-61, doi: 10.1097/YCO.0b013e3280ba4989.
20. Verdejo-Garcia A., Clark L., Verdejo-Román J., Albein-Urios N., Martinez-Gonzalez JM., Gutierrez B., et al. Neural substrates of cognitive flexibility in cocaine and gambling addictions. *Br J Psychiatry*. 2015;207(2):158-64, doi: 10.1192/bjp.bp.114.152223.
21. Van Geldorp B., Kessels RPC., Hendriks MPH. Single-item and associative

- working memory in stroke patients. *Behavioural Neurology*, vol. 26. Hindawi Limited; 2013. p. 199-201.
22. Roussel M., Dujardin K., Non HH., Godefroy O. Is the frontal dysexecutive syndrome due to a working memory deficit? Evidence from patients with stroke. *A J Neurol. s. f.*, doi: 10.1093/brain/aws132.
  23. Fox MD., Snyder AZ., Vincent JL., Corbetta M., Van Essen DC., Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. vol. 5. vol. 5. 2005.
  24. Raichle ME. The Brain's Default Mode Network. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38:433-47, doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030.
  25. Fan J., McCandliss BD., Fossella J., Flombaum JL., Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage.* 2005;26(2):471-9, doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.004.
  26. Chand GB., Hajjar I., Qiu D. Disrupted interactions among the hippocampal, dorsal attention, and central-executive networks in amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(12):4987-97, doi: 10.1002/hbm.24339.
  27. Goulden N., McNulty JP. The Salience Network is responsible for switching between the Default Mode Network and the Central Executive Network: Replication from DCM. MRS and Alcohol use View project IMAGEN View project. 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.052.
  28. Lugtmeijer S., Lammers NA., de Haan EHF., de Leeuw FE., Kessels RPC. Post-Stroke Working Memory Dysfunction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* 2021:202-19, doi: 10.1007/s11065-020-09462-4.
  29. Synhaeve NE., Schaapsmeeders P., Arntz RM., Maaijwee NAM., Rutten-Jacobs LCA., Schoonderwaldt HC., et al. Cognitive performance and poor long-term functional outcome after young stroke. *Neurology.* 2015;85(9):776-82, doi: 10.1212/WNL.0000000000001882.
  30. Poulin V., Korner-Bitensky N., Dawson DR. Stroke-specific executive function assessment: A literature review of performance-based tools. *Aust Occup Ther J.* 2013;60(1):3-19, doi: 10.1111/1440-1630.12024.
  31. Scheffer M., Kroeff C., Steigleder BG., Klein LA., Grassi-Oliveira R., de Almeida RMM. Right frontal stroke: Extra-frontal lesions, executive functioning and



- impulsive behaviour. *Psicol Reflex e Crit.* 2016;29(1):28, doi: 10.1186/s41155-016-0018-8.
32. Cardoso C de O., Branco LD., Cotrena C., Kristensen CH., Schneider Bakos DDG., Fonseca RP. The impact of frontal and cerebellar lesions on decision making: evidence from the Iowa Gambling Task. *Front Neurosci.* 2014;8(8 APR):61, doi: 10.3389/fnins.2014.00061.
  33. Ziemus B., Baumann O., Luerding R., Schlosser R., Schuierer G., Bogdahn U., et al. Impaired working-memory after cerebellar infarcts paralleled by changes in BOLD signal of a cortico-cerebellar circuit. *Neuropsychologia.* 2007;45(9):2016-24, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.012.
  34. Cipolotti L., Healy C., Chan E., MacPherson SE., White M., Woollett K., et al. The effect of age on cognitive performance of frontal patients. *Neuropsychologia.* 2015;75:233-41, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.011.
  35. Csy C., Chung CSY HS. Cochrane Database of Systematic Reviews Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage (Review). 2013, doi: 10.1002/14651858.CD008391.pub2.
  36. Merriman NA., Sexton E., McCabe G., Walsh ME., Rohde D., Gorman A., et al. Addressing cognitive impairment following stroke: Systematic review and meta-analysis of non-randomised controlled studies of psychological interventions. *BMJ Open.* 2019:e024429, doi: 10.1136/bmjopen-2018-024429.
  37. 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.* 2014:2150-206, doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
  38. He W., Fong PY., Leung TWH., Huang YZ. Protocols of non-invasive brain stimulation for neuroplasticity induction. *Neurosci Lett.* 2020, doi: 10.1016/j.neulet.2018.02.045.
  39. Nitsche MA., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527(3):633-9, doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
  40. Lefaucheur JP., Antal A., Ayache SS., Benninger DH., Brunelin J., Cogiamanian F.,

- et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;56-92, doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
41. Andrews SC., Hoy KE., Enticott PG., Daskalakis ZJ., Fitzgerald PB. Improving working memory: The effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul.* 2011;4(2):84-9, doi: 10.1016/j.brs.2010.06.004.
  42. Hoy KE., Emonson MRL., Arnold SL., Thomson RH., Daskalakis ZJ., Fitzgerald PB. Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia.* 2013;51(9):1777-84, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018.
  43. 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.* 2014:2150-206, doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
  44. Javadi AH., Cheng P. Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimul.* 2013;6(4):668-74, doi: 10.1016/j.brs.2012.10.007.
  45. Brunoni AR., Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn.* 2014;86(1):1-9, doi: 10.1016/j.bandc.2014.01.008.
  46. Hill AT., Fitzgerald PB., Hoy KE. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings from Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimul.* 2016:197-208, doi: 10.1016/j.brs.2015.10.006.
  47. Borrione L., Moffa AH., Martin D., Loo CK., Brunoni AR. Transcranial Direct Current Stimulation in the Acute Depressive Episode: A Systematic Review of Current Knowledge. *J ECT.* 2018:153-63, doi: 10.1097/YCT.0000000000000512.
  48. Van Steenburgh JJ., Varvaris M., Schretlen DJ., Vannorsdall TD., Gordon B. Balanced bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism: A sham-controlled crossover

- study. *Mol Autism*. 2017;8(1), doi: 10.1186/s13229-017-0152-x.
49. Lage C., Wiles K., Shergill SS., Tracy DK. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J Neural Transm*. 2016:1479-90, doi: 10.1007/s00702-016-1592-8.
  50. McClintock SM., Reti IM., Carpenter LL., McDonald WM., Dubin M., Taylor SF., et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2018:35-48, doi: 10.4088/JCP.16cs10905.
  51. Kang N., Summers JJ., Cauraugh JH. Non-Invasive Brain Stimulation Improves Paretic Limb Force Production: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul*. 2016:662-70, doi: 10.1016/j.brs.2016.05.005.
  52. Elsner B., Kugler J., Pohl M., Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub4.
  53. Hernandez-Pavon JC., Harvey RL. Noninvasive Transcranial Magnetic Brain Stimulation in Stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2019:319-35, doi: 10.1016/j.pmr.2018.12.010.
  54. Grigorescu C., Chalah MA., Lefaucheur J-P., Kämpfel T., Padberg F., Ayache SS., et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention, and Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:545377, doi: 10.3389/fneur.2020.545377.
  55. Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015:208-13, doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
  56. Antal A., Alekseichuk I., Bikson M., Brockmüller J., Brunoni AR., Chen R., et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017:1774-809, doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.001.
  57. Weigand A., Richtermeier A., Feeser M., Guo JS., Briesemeister BB., Grimm S., et al. State-dependent effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on emotional working memory. *Brain Stimul*. 2013;6(6):905-12, doi: 10.1016/j.brs.2013.06.004.

58. Kronberg G., Rahman A., Sharma M., Bikson M., Parra LC. Direct current stimulation boosts hebbian plasticity in vitro. *Brain Stimul.* 2020;13(2):287-301, doi: 10.1016/j.brs.2019.10.014.
59. Stagg CJ., Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011:37-53, doi: 10.1177/1073858410386614.
60. Huang YZ., Lu MK., Antal A., Classen J., Nitsche M., Ziemann U., et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol.* 2017:2318-29, doi: 10.1016/j.clinph.2017.09.007.
61. Nowak DA., Grefkes C., Ameli M., Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: Brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009:641-56, doi: 10.1177/1545968309336661.
62. 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.* 2014:597-608, doi: 10.1038/nrneurol.2014.162.
63. Sánchez-Kuhn A., Pérez-Fernández C., Cánovas R., Flores P., Sánchez-Santed F. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: An empirical review. *Biomed Eng Online.* 2017;16(Suppl 1), doi: 10.1186/s12938-017-0361-8.
64. Kim K., Sherwood MS., McIntire LK., McKinley AR., Ranganath C. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Connectivity of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex with Distributed Cortical Networks. *J Cogn Neurosci.* 2021:1-15, doi: 10.1162/jocn\_a\_01725.
65. Tremblay S., Lepage JF., Latulipe-Loiselle A., Fregni F., Pascual-Leone A., Théoret H. The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimul.* 2014:773-83, doi: 10.1016/j.brs.2014.10.003.
66. Shamseer L., Moher D., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349(January):1-25, doi: 10.1136/bmj.g7647.
67. Teasdale G., Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. A Practical Scale. *Lancet.* 1974;304(7872):81-4, doi: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.

68. Maher CG., Sherrington C., Herbert RD., Moseley AM., Elkins M. Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713-21, doi: 10.1093/ptj/83.8.713.
69. Rektorova I., Megova S., Bares M., Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: A pilot study of seven patients. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 229-230. Elsevier; 2005. p. 157-61.
70. Sedlackova S., Rektorova I., Fanfrdlova Z., Rektor I. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia. *J Psychophysiol.* 2008;22(1):14-9, doi: 10.1027/0269-8803.22.1.14.
71. Li YY., Luo H., Yu Q., Yin L., Li K., Li YY., et al. Cerebral Functional Manipulation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment Patients After Stroke: An fMRI Study. *Front Neurol.* 2020;11, doi: 10.3389/fneur.2020.00977.
72. Tsai PY., Lin WS., Tsai KT., Kuo CY., Lin PH. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans. *J Psychiatry Neurosci.* 2020;45(4):262-70, doi: 10.1503/jpn.190060.
73. Jo JM., Kim YH., Ko MH., Ohn SH., Joen B., Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(5):404-9, doi: 10.1097/PHM.0b013e3181a0e4cb.
74. Wang H., Zhang W., Zhao W., Wang K., Wang Z., Wang L., et al. The efficacy of transcranial alternating current stimulation for treating post-stroke depression. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19671, doi: 10.1097/md.00000000000019671.
75. Goh HT., Chan HY., Abdul-Latif L. Aftereffects of 2 noninvasive brain stimulation techniques on corticospinal excitability in persons with chronic stroke: A pilot study. *J Neurol Phys Ther.* 2015;39(1):15-22, doi: 10.1097/NPT.0000000000000064.
76. Fregni F., Boggio PS., Valle AC., Rocha RR., Duarte J., Ferreira MJL., et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation

- of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*. 2006;37(8):2115-22, doi: 10.1161/01.STR.0000231390.58967.6b.
77. Hosseinzadeh SA., Mazhari S., Najafi K., Ahmadi M., Aghaei I., Khaksarian M. Anodal transcranial direct current stimulation enhances positive changes in movement functions, visual attention and depression of patients with chronic ischemic stroke: A clinical trial. *Biomed Res Ther*. 2018;5(11):2841-9, doi: 10.15419/bmrat.v5i11.503.
  78. Yun GJ., Chun MH., Kim BR. The effects of transcranial direct-current stimulation on cognition in stroke patients. *J Stroke*. 2015;17(3):354-8, doi: 10.5853/jos.2015.17.3.354.
  79. Li Y., Luo H., Yu Q., Yin L., Li K., Li Y., et al. Cerebral Functional Manipulation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment Patients After Stroke: An fMRI Study. *Front Neurol*. 2020;11:977, doi: 10.3389/fneur.2020.00977.
  80. Yin M., Liu Y., Zhang L., Zheng H., Peng L., Ai Y., et al. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front Neural Circuits*. 2020;14, doi: 10.3389/fncir.2020.563777.
  81. Kolskår KK., Richard G., Alnæs D., Dørum ES., Sanders AM., Ulrichsen KM., et al. Reliability, sensitivity, and predictive value of fMRI during multiple object tracking as a marker of cognitive training gain in combination with tDCS in stroke survivors. *Hum Brain Mapp*. 2020, doi: 10.1002/hbm.25284.
  82. Fregni F., Boggio PS., Valle AC., Rocha RR., Duarte J., Ferreira MJL., et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*. 2006;37(8):2115-22, doi: 10.1161/01.STR.0000231390.58967.6b.
  83. Scarpina F., Tagini S. The stroop color and word test. *Front Psychol*. 2017, doi: 10.3389/fpsyg.2017.00557.
  84. Carey JR., Evans CD., Anderson DC., Bhatt E., Nagpal A., Kimberley TJ., et al. Safety of 6-Hz primed low-frequency rTMS in stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(2):185-92, doi: 10.1177/1545968307305458.
  85. Kim BR., Kim DY., Ho Chun M., Hwa Yi J., Sung Kwon J. 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(5):362-8, doi: 10.1097/PHM.0b013e3181d8a5b1.
86. Liu Y., Yin M., Luo J., Huang L., Zhang S., Pan C., et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on the performance of the activities of daily living and attention function after stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(12):1465-73, doi: 10.1177/0269215520946386.
  87. Yin M., Liu Y., Zhang L., Zheng H., Peng L., Ai Y., et al. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front Neural Circuits.* 2020;14, doi: 10.3389/fncir.2020.563777.
  88. Kang EK., Baek MJ., Kim S., Paik N-JJ. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor Neurol Neurosci.* 2009;27(6):645-50, doi: 10.3233/RNN-2009-0514.
  89. Park SH., Koh EJ., Choi HY., Ko MH. A double-blind, sham-controlled, pilot study to assess the effects of the concomitant use of transcranial direct current stimulation with the computer assisted cognitive rehabilitation to the prefrontal cortex on cognitive functions in patients with stroke. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;54(6):484-8, doi: 10.3340/jkns.2013.54.6.484.
  90. Au-Yeung SSY., Wang J., Chen Y., Chua E. Transcranial direct current stimulation to primary motor area improves hand dexterity and selective attention in chronic stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(12):1057-64, doi: 10.1097/PHM.000000000000127.
  91. Shaker HA., Sawan SAE., Fahmy EM., Ismail RS., Elrahman SAEA. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2018;54(1), doi: 10.1186/s41983-018-0037-8.
  92. LIU YW., CHEN ZH., LUO J., YIN MY., LI LL., YANG Y De., et al. Explore combined use of transcranial direct current stimulation and cognitive training on executive function after stroke. *J Rehabil Med.* 2021;53(3), doi: 10.2340/16501977-2807.
  93. Moseley AM., Herbert RD., Sherrington C., Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: A survey of the Physiotherapy Evidence Database

- (PEDro). *Aust J Physiother.* 2002;48(1):43-9, doi: 10.1016/S0004-9514(14)60281-6.
94. Courtney SM. Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2004:501-16, doi: 10.3758/CABN.4.4.501.
  95. McIntire LK., McKinley RA., Goodyear C., Nelson J. A comparison of the effects of transcranial direct current stimulation and caffeine on vigilance and cognitive performance during extended wakefulness. *Brain Stimul.* 2014;7(4):499-507, doi: 10.1016/j.brs.2014.04.008.
  96. Andrews SC., Hoy KE., Enticott PG., Daskalakis ZJ., Fitzgerald PB. Improving working memory: The effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul.* 2011;4(2):84-9, doi: 10.1016/j.brs.2010.06.004.
  97. Patel R., Silla F., Pierce S., Theule J., Girard TA. Cognitive functioning before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): A quantitative meta-analysis in healthy adults. *Neuropsychologia.* 2020;141, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107395.
  98. Andy McKinley R., McIntire L., Nelson J., Nelson J., Goodyear C. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on training during a complex procedural task. *Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol. 488. Springer Verlag; 2017. p. 173-83.
  99. Hill AT., Fitzgerald PB., Hoy KE. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings from Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimul.* 2016:197-208, doi: 10.1016/j.brs.2015.10.006.
  100. Yang LL., Zhao D., Kong LL., Sun YQ., Wang ZY., Gao YY., et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves neurocognitive function in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2019;246:851-6, doi: 10.1016/j.jad.2018.12.102.
  101. Mardani P., Dadashi M., Javdani H., Zolghadriha A., Mousavi E. A Comparison of Pharmacotherapy and Combined Pharmacotherapy with Transcranial Direct Current Stimuli action (tDCS) in Reduction of Impulsivity in Patients with Bipolar



- Disorder Type I: A Randomized and Parallel Clinical Trial. s. f., doi:  
10.21203/rs.3.rs-438254/v1.
102. Vall LD., CIRILLO P., Surman C., Ruffini G., Widge A., Camprodon J. Transcranial Direct Current Stimulation to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Improves Cognitive Control and its Physiological Biomarkers in Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2021;89(9):S77-8, doi:  
10.1016/j.biopsych.2021.02.207.
  103. Meiron O., David J., Yaniv A. Left prefrontal transcranial direct-current stimulation reduces symptom-severity and acutely enhances working memory in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2021;755:135912, doi:  
10.1016/j.neulet.2021.135912.
  104. Chou Y hui., Ton That V., Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020:1-10, doi:  
10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.020.
  105. Mondino M., Ghumman S., Gane C., Renauld E., Whittingstall K., Fecteau S. Effects of Transcranial Stimulation With Direct and Alternating Current on Resting-State Functional Connectivity: An Exploratory Study Simultaneously Combining Stimulation and Multiband Functional Magnetic Resonance Imaging. *Front Hum Neurosci*. 2020;13:474, doi: 10.3389/fnhum.2019.00474.
  106. Sherwood MS., Madaris AT., Mullenger CR., Mckinley RA. Repetitive Transcranial Electrical Stimulation Induces Quantified Changes in Resting Cerebral Perfusion Measured from Arterial Spin Labeling. 2018, doi: 10.1155/2018/5769861.
  107. Utevsky A V., Smith D V., Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci*. 2014;34(3):932-40, doi:  
10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014.
  108. Salehinejad MA., Ghanavati E., Rashid MHA., Nitsche MA. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain Neurosci Adv*. 2021;5:239821282110077, doi: 10.1177/23982128211007769.
  109. Xue SW., Guo Y., Peng W., Zhang J., Chang D., Zang YF., et al. Increased low-frequency resting-state brain activity by high-frequency repetitive TMS on the left dorsolateral prefrontal cortex. *Front Psychol*. 2017;8(DEC):2266, doi:

- 10.3389/fpsyg.2017.02266.
110. Wang JX., Voss JL. Long-lasting enhancements of memory and hippocampal-cortical functional connectivity following multiple-day targeted noninvasive stimulation. *Hippocampus*. 2015;25(8):877-83, doi: 10.1002/hipo.22416.
  111. Talsma LJ., Kroese HA., Slagter HA. Boosting cognition: Effects of multiple-session transcranial direct current stimulation on working memory. *J Cogn Neurosci*. 2017;29(4):755-68, doi: 10.1162/jocn\_a\_01077.
  112. van Lieshout ECC., van Hooijdonk RF., Dijkhuizen RM., Visser-Meily JMA., Nijboer TCW. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019:355-74, doi: 10.1177/1545968319834900.
  113. Vestito L., Rosellini S., Mantero M., Bandini F. Long-term effects of transcranial direct-current stimulation in chronic post-stroke aphasia: A pilot study. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(OCT):785, doi: 10.3389/fnhum.2014.00785.
  114. Batsikadze G., Moliadze V., Paulus W., Kuo MF., Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*. 2013;591(7):1987-2000, doi: 10.1113/jphysiol.2012.249730.
  115. Cabral ME., Baltar A., Borba R., Galvão S., Santos L., Fregni F., et al. Transcranial direct current stimulation: Before, during, or after motor training? *Neuroreport*. 2015;26(11):618-22, doi: 10.1097/WNR.0000000000000397.
  116. Besson P., Muthalib M., Dray G., Rothwell J., Perrey S. Concurrent anodal transcranial direct-current stimulation and motor task to influence sensorimotor cortex activation. *Brain Res*. 2019;1710:181-7, doi: 10.1016/j.brainres.2019.01.003.
  117. Lefaucheur JP., Aleman A., Baeken C., Benninger DH., Brunelin J., Di Lazzaro V., et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020:474-528, doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
  118. Chou Y hui., Ton That V., Chen AYC., Sundman M., Huang YZ. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: A systematic literature search. *Clin Neurophysiol*. 2020:1019-20, doi:

- 10.1016/j.clinph.2020.02.008.
119. Tremblay S., Rogasch NC., Premoli I., Blumberger DM., Casarotto S., Chen R., et al. Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clin Neurophysiol.* 2019;802-44, doi: 10.1016/j.clinph.2019.01.001.
  120. Sunderam S., Gluckman B., Reato D., Bikson M. Toward rational design of electrical stimulation strategies for epilepsy control. *Epilepsy Behav.* 2010;6-22, doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.017.
  121. Hao J., Luo W., Xie Y., Feng Y., Sun W., Peng W., et al. Functional Network Alterations as Markers for Predicting the Treatment Outcome of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in Focal Epilepsy. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:132, doi: 10.3389/fnhum.2021.637071.
  122. Hamada M., Murase N., Hasan A., Balaratnam M., Rothwell JC. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cereb Cortex.* 2013;23(7):1593-605, doi: 10.1093/cercor/bhs147.
  123. Wiethoff S., Hamada M., Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul.* 2014;7(3):468-75, doi: 10.1016/j.brs.2014.02.003.
  124. Hinder MR., Goss EL., Fujiyama H., Canty AJ., Garry MI., Rodger J., et al. Inter- and intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: Implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimul.* 2014;7(3):365-71, doi: 10.1016/j.brs.2014.01.004.
  125. López-Alonso V., Cheeran B., Ríó-Rodríguez D., Fernández-Del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul.* 2014;7(3):372-80, doi: 10.1016/j.brs.2014.02.004.

## 9. ANEXOS

### Anexo.1 Escala PEDro

Número	Criterio	Descripción
1	Los criterios de elección fueron especificados.	Este criterio se cumple si el artículo describe la fuente de obtención de los sujetos y un listado de los criterios que tienen que cumplir para que puedan ser incluidos en el estudio.
2	Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos).	Se considera que un estudio ha usado una designación al azar si el artículo aporta que la asignación fue aleatoria. El método preciso de aleatorización no precisa ser especificado. Procedimientos tales como lanzar monedas y tirar los dados deberían ser considerados aleatorios. Procedimientos de asignación cuasi-aleatorios, tales como la asignación por el número de registro del hospital o la fecha de nacimiento, o la alternancia, no cumplen este criterio.
3	La asignación fue oculta	La "asignación oculta" (enmascaramiento) significa que la persona que determina si un sujeto es susceptible de ser incluido en un estudio, desconocía a que grupo iba a ser asignado cuando se tomó esta decisión. Se puntúa este criterio incluso si no se aporta que la asignación fue oculta, cuando el artículo aporta que la asignación fue por sobres opacos sellados o que la distribución fue realizada por el encargado de organizar la distribución, quien estaba fuera o aislado del resto del equipo de investigadores.
4	Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	Como mínimo, en estudios de intervenciones terapéuticas, el artículo debe describir al menos una medida de la severidad de la condición tratada y al menos una medida (diferente) del resultado clave al inicio. El evaluador debe asegurarse de que los resultados de los grupos no difieran en la línea base, en una cantidad clínicamente significativa. El criterio se cumple incluso si solo se presentan los datos iniciales de los sujetos que finalizaron el estudio.
5	Todos los sujetos fueron cegados	<i>Cegado</i> significa que la persona en cuestión (sujeto, terapeuta o evaluador) no conocía a que grupo había sido asignado el sujeto. Además, los sujetos o terapeutas solo se consideran "cegados" si se puede considerar que no han distinguido entre los tratamientos aplicados a diferentes

		grupos. En los estudios en los que los resultados clave sean auto administrados (ej. escala visual analógica, diario del dolor), el evaluador es considerado cegado si el sujeto fue cegado.
6	Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	<i>Cegado</i> significa que la persona en cuestión (sujeto, terapeuta o evaluador) no conocía a que grupo había sido asignado el sujeto. Además, los sujetos o terapeutas solo se consideran “cegados” si se puede considerar que no han distinguido entre los tratamientos aplicados a diferentes grupos. En los estudios en los que los resultados clave sean auto administrados (ej. escala visual analógica, diario del dolor), el evaluador es considerado cegado si el sujeto fue cegado.
7	Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	<i>Cegado</i> significa que la persona en cuestión (sujeto, terapeuta o evaluador) no conocía a que grupo había sido asignado el sujeto. Además, los sujetos o terapeutas solo se consideran “cegados” si se puede considerar que no han distinguido entre los tratamientos aplicados a diferentes grupos. En los estudios en los que los resultados clave sean auto administrados (ej. escala visual analógica, diario del dolor), el evaluador es considerado cegado si el sujeto fue cegado.
8	Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	Este criterio solo se cumple si el artículo aporta explícitamente <i>tanto</i> el número de sujetos inicialmente asignados a los grupos <i>como</i> el número de sujetos de los que se obtuvieron las medidas de resultado clave. En los estudios en los que los resultados se han medido en diferentes momentos en el tiempo, un resultado clave debe haber sido medido en más del 85% de los sujetos en alguno de estos momentos.
9	Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar”	El análisis por <i>intención de tratar</i> significa que, donde los sujetos no recibieron tratamiento (o la condición de control) según fueron asignados, y donde las medidas de los resultados estuvieron disponibles, el análisis se realizó como si los sujetos recibieran el tratamiento (o la condición de control) al que fueron asignados. Este criterio se cumple, incluso si no hay mención de análisis por intención de tratar, si el informe establece explícitamente que todos los sujetos recibieron el tratamiento o la condición de control según fueron asignados.
10	Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	Una comparación estadística <i>entre grupos</i> implica la comparación estadística de un grupo con otro. Dependiendo del diseño del estudio, puede implicar la comparación de dos o más tratamientos, o la comparación de un tratamiento con una condición de control. El análisis puede ser una comparación simple de los resultados medidos después del tratamiento administrado, o una comparación del cambio experimentado por un grupo con el cambio del otro grupo (cuando se ha utilizado un análisis factorial de la varianza para analizar los datos, estos últimos son a menudo

---

		<p>aportados como una interacción grupo x tiempo). La comparación puede realizarse mediante un contraste de hipótesis (que proporciona un valor “p”, que describe la probabilidad con la que los grupos difieran sólo por el azar) o como una estimación de un tamaño del efecto (por ejemplo, la diferencia en la media o mediana, o una diferencia en las proporciones, o en el número necesario para tratar, o un riesgo relativo o hazard ratio) y su intervalo de confianza.</p>
11	El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	<p>Una <i>estimación puntual</i> es una medida del tamaño del efecto del tratamiento. El efecto del tratamiento debe ser descrito como la diferencia en los resultados de los grupos, o como el resultado en (cada uno) de todos los grupos. Las <i>medidas de la variabilidad</i> incluyen desviaciones estándar, errores estándar, intervalos de confianza, rangos intercuartílicos (u otros rangos de cuantiles), y rangos. Las estimaciones puntuales y/o las medidas de variabilidad deben ser proporcionadas gráficamente (por ejemplo, se pueden presentar desviaciones estándar como barras de error en una figura) siempre que sea necesario para aclarar lo que se está mostrando (por ejemplo, mientras quede claro si las barras de error representan las desviaciones estándar o el error estándar). Cuando los resultados son categóricos, este criterio se cumple si se presenta el número de sujetos en cada categoría para cada grupo.</p>

---