

## Uso de la estimulación cerebral no invasiva en los trastornos psiquiátricos de la infancia: nuevas oportunidades y retos diagnósticos y terapéuticos

Belén Rubio-Morell, Alexander Rotenberg, Sergio Hernández-Expósito, Álvaro Pascual-Leone

**Resumen.** La estimulación cerebral no invasiva constituye una herramienta prometedora para el desarrollo de nuevos abordajes diagnósticos y terapéuticos en los trastornos psiquiátricos de la infancia. En la actualidad existen dos técnicas de estimulación no invasiva disponibles: la estimulación magnética transcraneal y la estimulación transcraneal de corriente directa. Estas técnicas no invasivas de neuromodulación parecen actuar modulando la plasticidad cerebral, abriendo nuevas esperanzas en el tratamiento de los trastornos de la plasticidad y circuitos cerebrales. Dado que muchos trastornos psiquiátricos infantiles presentan alteraciones en la maduración o en los mecanismos de plasticidad de los circuitos frontoestriatales, y el cerebro en desarrollo presenta mayor capacidad de plasticidad cerebral, la estimulación cerebral no invasiva podría aportar mayores beneficios en esta población que los ya bien conocidos en adultos. Aunque su utilización sigue siendo limitada en niños, existe suficiente evidencia para su uso racional y seguro en esta población. En este trabajo se revisan los principios teóricos de la estimulación cerebral no invasiva y las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas en los trastornos psiquiátricos de la infancia, con la finalidad de aportar evidencias para el desarrollo de estas técnicas como nuevos enfoques diagnósticos seguros y fiables, así como nuevas herramientas terapéuticas eficaces en psiquiatría infantil.

**Palabras clave.** Estimulación magnética transcraneal. Estimulación transcraneal de corriente directa. Plasticidad cerebral. Trastornos psiquiátricos infantiles.

### Objetivo

La estimulación cerebral no invasiva, específicamente la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS), ha asistido en la última década a un crecimiento exponencial en el área de la psiquiatría, neurología y medicina de rehabilitación. A pesar de ello, su uso como herramienta diagnóstica y terapéutica en la práctica clínica diaria es escaso. Una de las habilidades principales de la TMS es el estudio *in vivo* del funcionamiento cerebral gracias a su capacidad de evaluar la excitabilidad cortical y la plasticidad cerebral, tanto en el cerebro en desarrollo sano como bajo condiciones patológicas. Así, la TMS permite el estudio de los cambios neurofisiológicos de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, constituyéndose como una técnica diagnóstica valiosa. Desde esta perspectiva, el hallazgo de correlatos neurofisiológicos específicos permite comprender mejor la fisiopatología, obtener marcadores biológicos y facilitar el diagnóstico diferencial.

Además, la TMS y la tDCS son técnicas de estimulación cerebral no invasiva, focales, indoloras y seguras, cuyo potencial terapéutico subyace en la

capacidad de inducir cambios transitorios en los estados de excitabilidad cortical, en el caso de la TMS, la neuromodulación y la plasticidad cerebral, en el caso de la TMS y la tDCS.

El objetivo de esta revisión se cristaliza en el estudio de las principales técnicas de estimulación no invasiva, en aras a dilucidar su potencial como nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, en el contexto de los trastornos psiquiátricos de la infancia que presentan alteraciones en los mecanismos de plasticidad cerebral, o que podrían beneficiarse de ellas al modular la actividad de redes neuronales específicas y favorecer la plasticidad cerebral.

### Introducción

Numerosas enfermedades neurológicas y psiquiátricas en la infancia y la adolescencia presentan alteraciones en la plasticidad cerebral. Ésta es una característica fisiológica inherente al sistema nervioso central (SNC), que se refiere a la habilidad de aprender, recordar y olvidar, así como a la capacidad de reorganizarse y recuperarse del daño cerebral [1]. La plasticidad cerebral no siempre es sinónimo de

Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil; Hospital Universitario de Canarias (B. Rubio-Morell). Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento; Facultad de Psicología; Universidad de La Laguna (S. Hernández-Expósito). La Laguna, Tenerife, España. Children's Hospital; Harvard Medical School (A. Rotenberg). Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School; Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation. Boston, MA, Estados Unidos (A. Pascual-Leone).

#### Correspondencia:

Dra. Belén Rubio Morell. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Hospital Universitario de Canarias. Ofra, s/n. E-33200 La Laguna (Tenerife).

#### Fax:

+34 922 646 510.

#### E-mail:

rubioelen@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 10.02.11.

#### Cómo citar este artículo:

Rubio-Morell B, Rotenberg A, Hernández-Expósito S, Pascual-Leone A. Uso de la estimulación cerebral no invasiva en los trastornos psiquiátricos de la infancia: nuevas oportunidades y retos diagnósticos y terapéuticos. Rev Neurol 2011; 53: 209-25.

© 2011 Revista de Neurología

recuperación funcional; de hecho, puede resultar no adaptativa, conduciendo a la aparición de disfunción cerebral. Clásicamente, se ha considerado que la etiología de los trastornos psiquiátricos se relaciona con alteraciones en la actividad de regiones cerebrales específicas como consecuencia de déficits en sus mecanismos de neurotransmisión. Sin embargo, algunos trastornos psiquiátricos podrían conceptualizarse mejor como trastornos en circuitos cerebrales específicos, más que como alteraciones cerebrales focales o en la neurotransmisión [2]. Las alteraciones en los circuitos cerebrales podrían ser la consecuencia de alteraciones congénitas o adquiridas en la conectividad funcional. La presencia de mecanismos aberrantes de plasticidad cerebral podría alterar el desarrollo de circuitos cerebrales específicos, constituyendo un mecanismo causal de algunas enfermedades psiquiátricas.

En la infancia y adolescencia, la culminación del desarrollo del SNC está sustentada en una propiedad intrínseca de éste, esto es, su capacidad plástica. Por extensión, se cumple, además, que la adquisición de funciones psicológicas complejas (aprendizaje, memoria, etc.) depende de esta habilidad. Se expresa como incremento en el árbol dendrítico, en el número de axones y en modificaciones sinápticas en respuesta a la adquisición de funciones, al envejecimiento normal y como reacción al daño adquirido. En este sentido, hablamos de 'plasticidad adaptativa'. Anatómicamente, podemos observar estos cambios plásticos en áreas cerebrales específicas, así como en circuitos neuronales concretos, y suponen incrementos en el rendimiento sensorial, cognitivo y motor. No obstante, estudios recientes muestran que diversas alteraciones genéticas resultan en alteraciones en los mecanismos básicos de plasticidad cerebral, que pueden dar lugar a alteraciones cognitivas de diversa índole. Es decir, también existiría una 'plasticidad alterada'. Desde esta perspectiva, se ha propuesto clasificar recientemente algunos trastornos neurológicos que presentan alteraciones en los mecanismos fundamentales de plasticidad cerebral como trastornos de la plasticidad cerebral. En esta línea, Johnston [3] los divide en trastornos que presentan una plasticidad alterada debido a alteraciones en la transcripción neuronal, como el síndrome de Rett, el síndrome de Coffin-Lowry, el síndrome de Rubinstein-Taybi y el cretinismo, y trastornos que presentan una plasticidad alterada debido a defectos en las señales celulares, como el síndrome del cromosoma X frágil, la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa. Esta plasticidad alterada suele acompañarse, además, de déficits cognitivos.

En ocasiones, el cerebro en desarrollo trata de reorganizarse creando nuevos circuitos neuronales. Sin embargo, durante este proceso, la aparición de una plasticidad excesiva puede conducir al desarrollo de circuitos neuronales que resultan maladaptativos, generando déficits y conduciendo a la aparición de trastornos neurológicos [3,4]. Esta alteración se ha relacionado con múltiples procesos neurológicos patológicos, como la aparición de crisis epilépticas parciales complejas tras esclerosis mesial temporal [5], dolor en el miembro fantasma [6] o aparición de rigidez y distonía tras lesiones cerebrales perinatales [7,8].

Las alteraciones en la plasticidad cerebral pueden constituir, del mismo modo, parte de la etiopatogenia de algunas enfermedades psiquiátricas infantiles. La esquizofrenia de inicio en la infancia y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) se han considerado en parte como trastornos de la plasticidad cerebral [9]. Este hecho se fundamenta en las alteraciones en el volumen y trayectoria cerebral asociadas con la alteración genética subyacente, las alteraciones cerebrales específicas en relación con la enfermedad y las repuestas plásticas cerebrales asociadas. En el caso del autismo infantil, la presencia de áreas de plasticidad excesiva podría estar contribuyendo a la aparición de psicopatología. Rinaldi et al [10] estudiaron los cambios en los microcircuitos neuronales en un modelo animal de autismo, encontrando hiperplasticidad e hiperconectividad en la corteza prefrontal. Las alteraciones en la sociabilidad, atención o comportamientos repetitivos podrían interpretarse en el contexto de una disfunción prefrontal secundaria a un córtex prefrontal hiperfuncionante. Otros trastornos psiquiátricos infantiles, como el síndrome de Gilles de la Tourette, el trastorno obsesivo-compulsivo, el TDAH y los trastornos de la conducta alimentaria, como la bulimia nerviosa y la anorexia nerviosa, presentan alteraciones funcionales en los circuitos frontoestriales [11,12]. Parte de la psicopatología observada en estos trastornos presenta una estrecha relación con la capacidad de regular las respuestas emocionales y de inhibir conductas o impulsos dirigidos a la gratificación inmediata, el funcionamiento ejecutivo y el control inhibitorio. Estas funciones neuropsicológicas crecen de forma paralela y parecen depender de la maduración de los circuitos frontoestriales [13]. Este hecho sustentaría que las alteraciones en la maduración de estos circuitos, o quizá la presencia de una plasticidad alterada, podrían contribuir a la aparición de psicopatología relacionada con la capacidad de autorregulación, control inhibitorio y funcionamiento ejecutivo.

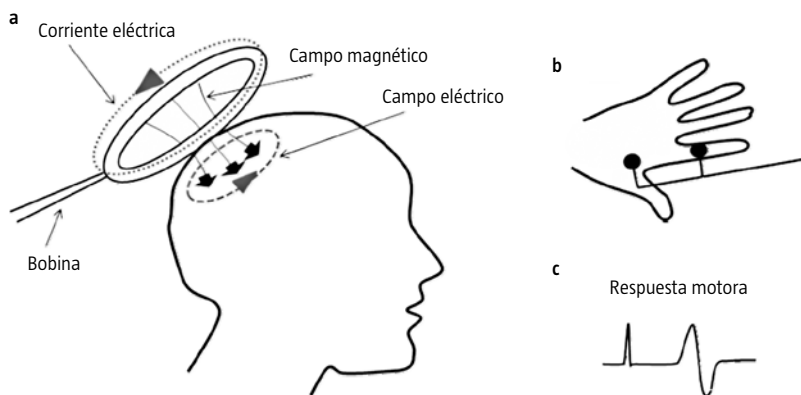
Desde esta conceptualización etiológica y fisiopatológica, la actuación focal sobre los circuitos y áreas disfuncionales podría constituir una estrategia terapéutica valiosa en el niño y el adolescente. Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva, en concreto la TMS y la tDCS, han mostrado ser capaces de modificar el estado de excitabilidad cortical de forma focal y no invasiva, así como de favorecer y guiar la plasticidad cerebral. La habilidad de la estimulación cerebral no invasiva de guiar la plasticidad cerebral e inducir cambios a largo plazo está basada en mecanismos similares a la potenciación a largo plazo (LTP) [14]. Estos fenómenos de LTP son el sustrato de la plasticidad asociada al aprendizaje y la memoria, así como a la adquisición de habilidades motoras o reorganización de circuitos neuronales tras lesiones cerebrales, siendo los responsables de los cambios a largo plazo en los circuitos neuronales [3,4]. Haciendo abstracción de aspectos particulares, se acepta generalmente que los niños presentan mayores capacidades de aprendizaje y memoria que los adultos [3,4], y mejores capacidades para recuperarse de lesiones cerebrales tempranas, gracias a una mayor capacidad de plasticidad cerebral, sin olvidar el principio de vulnerabilidad [4]. En este contexto, es probable que estas técnicas de estimulación cerebral no invasiva constituyan una herramienta terapéutica y diagnóstica muy prometedora. Este tipo de intervenciones podrían, además, favorecer la adquisición de patrones de funcionamiento cerebral más eficientes y duraderos en el tiempo, debido a la mayor capacidad de plasticidad cerebral en esta etapa.

## Estimulación cerebral no invasiva

### Estimulación magnética transcraneal

La TMS es una técnica de estimulación cerebral focal, indolora y no invasiva, que sigue los principios fundamentales de inducción electromagnética, donde una corriente eléctrica en la bobina de estimulación genera un campo magnético. La proporción de cambio de este campo magnético induce un flujo de corriente eléctrica en los conductores cercanos. Así, cuando la corriente eléctrica pasa a través de la bobina de estimulación y ésta se coloca tangencialmente sobre el cráneo, se genera un campo magnético que, a su vez, induce una corriente eléctrica intracraneal paralela y de dirección inversa que estimula focalmente la corteza cerebral. La magnitud del campo eléctrico y de la corriente producida dependerá de la proporción de cambio del

**Figura 1.** Principios de la estimulación magnética transcraneal. a) La corriente eléctrica en la bobina de estimulación genera un campo magnético que, a su vez, induce en la corteza cerebral una corriente eléctrica paralela y de sentido inverso; b,c) Cuando la bobina se sitúa sobre la corteza motora se registra una respuesta motora o potencial motor evocado a través de un sistema de electromiografía estándar.



campo magnético. Cuando la bobina se sitúa sobre la corteza primaria motora y se aplica una intensidad adecuada, se obtiene una respuesta motora en la mano contralateral a la corteza estimulada [15]. Esta respuesta motora o potencial motor evocado (MEP), a su vez, es recogido y potencialmente medible por un sistema de electromiografía estándar. La corriente intracraneal inducida fluye de forma paralela a la superficie del cerebro, activando preferencialmente los elementos dispuestos horizontalmente, que, en su gran mayoría, se trata de interneuronas y neuronas piramidales [16]. La forma de la bobina de estimulación determinará la magnitud del área estimulada y, por tanto, la focalidad, de forma que las bobinas circulares estimularán áreas de corteza cerebral amplias, mientras que las bobinas en forma de ocho estimularán áreas de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> [17] (Fig. 1).

Una de las principales aplicaciones de la TMS es el estudio neurofisiológico del desarrollo cerebral, la plasticidad cerebral y las alteraciones neurofisiológicas que aparecen en los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Las técnicas de TMS más utilizadas con este propósito en la infancia son la estimulación magnética transcraneal simple (sTMS) y la estimulación magnética transcraneal de pulsos pareados (ppTMS). No obstante, otras técnicas, como la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), así como la tDCS, podrían constituir una alternativa terapéutica valiosa. Las distintas técnicas de TMS y las principales medidas neurofisioló-

gicas utilizadas en la infancia las resumimos a continuación, siguiendo a Pascual-Leone y Walsh [18]:

- *Estimulación magnética transcraneal simple (sTMS)*. Proporciona un único estímulo o pulso magnético en la corteza cerebral.
- *Estimulación magnética transcraneal de pulsos pareados (ppTMS)*. Estimula la corteza cerebral con dos pulsos magnéticos separados por un intervalo interestímulo (ISI) variable. La diferencia en la amplitud del MEP tras ppTMS se compara con la amplitud del MEP tras sTMS. En función de la duración del ISI, obtendremos un efecto inhibitorio o facilitador del MEP, de forma que los ISI de corta duración (1-5 ms) producen inhibición del MEP, mientras que los ISI de larga duración (10-15 ms) producen facilitación del MEP [19,20]. El estudio del equilibrio excitatorio-inhibitorio intracortical neuronal se realiza a través de estos protocolos de TMS.
- *Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)*. Estimula el cerebro con un tren de pulsos magnéticos. Existen dos modalidades en función de la frecuencia de estimulación. La estimulación transcraneal repetitiva de baja frecuencia (0,5-1 Hz), que se ha asociado a un efecto inhibitorio, y la estimulación transcraneal repetitiva de alta frecuencia (5-20 Hz), que presenta un efecto excitatorio sobre la corteza cerebral [21].

Las medidas neurofisiológicas más estudiadas con TMS en la infancia son aquellas dirigidas al estudio de la excitabilidad cortical y de la conectividad interhemisférica. Los protocolos de evaluación de los circuitos corticocorticales inhibitorios y excitatorios se realizan a través de la sTMS y la ppTMS [19,22].

#### **Estudio de la excitabilidad cortical**

Se realiza a través de las siguientes medidas neurofisiológicas:

- *Umbral motor*. Se define como la mínima intensidad necesaria para inducir un MEP pequeño (generalmente de 50  $\mu$ V) en el músculo evaluado, al menos en la mitad de los intentos [23]. El umbral motor parece depender de la excitabilidad de los elementos activados por la TMS, como los axones corticocorticales y sus conexiones sinápticas excitatorias con las neuronas corticoespinales [24,25].
- *Período silente*. Se refiere a la interrupción de la contracción voluntaria del músculo evaluado inducida por sTMS [26]. La duración del período silente parece reflejar la actividad de las interneuronas gabérgicas inhibitorias en el área motora primaria [27], por lo que este parámetro se

utiliza como medida de la inhibición intracortical durante la contracción voluntaria. El período silente incluye mecanismos corticales y espinales. Las lesiones de la corteza cerebral se asocian a un acortamiento o incluso a la ausencia de período silente, mientras que las lesiones más allá de la corteza cerebral conducen a un alargamiento del período silente.

- *Balance excitatorio-inhibitorio intracortical*. Se estudia a través de los protocolos de ppTMS, como hemos mencionado. Dependiendo de la duración del ISI, la estimulación produce inhibición intracortical, probablemente mediada por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico, o facilitación intracortical, probablemente mediada por glutamato. Los parámetros utilizados para evaluar la inhibición intracortical son la inhibición intracortical de intervalo corto (SICI) y la inhibición intracortical de intervalo largo (LICI). La excitabilidad de los circuitos excitatorios de la corteza motora se estudia a través de la facilitación intracortical.

#### **Estudio de la conectividad interhemisférica**

Se lleva a cabo a través de la evaluación de la inhibición interhemisférica y el período silente ipsilateral (iSP). La inhibición interhemisférica parece ocurrir en el córtex y es mediada por las fibras motoras que conectan ambas cortezas motoras a través del cuerpo caloso. Este parámetro sólo se puede obtener a partir de los 5 años de edad, debido a su perfil evolutivo [28]. La medida complementaria para evaluar la conectividad interhemisférica es el iSP. Cuando la TMS es aplicada sobre la corteza motora, puede inducir una supresión transitoria de la contracción tónica voluntaria de los músculos de la mano ipsilateral. Este fenómeno es el iSP, y se cree que está mediado por neuronas excitatorias que, a través del cuerpo caloso, se proyectan hasta interneuronas inhibitorias contralaterales intracorticales [29]. El iSP parece reflejar la integridad funcional de las fibras que conectan ambas cortezas motoras a través del cuerpo caloso [29,30]. De hecho, las alteraciones en el iSP encontradas en la enfermedad de Parkinson o en la parálisis supranuclear progresiva [31,32] se han asociado con la atrofia del tronco del cuerpo caloso en estudios de neuroimagen estructural [31,32], y las encontradas en el TDAH con mielinización defectuosa del cuerpo caloso [33].

#### **Estimulación transcraneal de corriente directa**

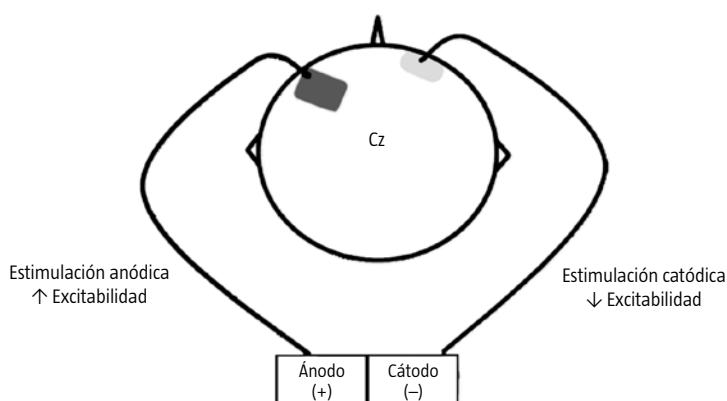
La tDCS es una técnica de estimulación cerebral no invasiva basada en la aplicación de corrientes de estimulación eléctrica directa de baja amplitud a tra-

vés de unos electrodos dispuestos sobre el cuero cabelludo. Estas corrientes atraviesan el cráneo hasta penetrar en el cerebro y, aunque existe una gran pérdida de corriente por el efecto de *shunt* o pérdida de la corriente en el cuero cabelludo y el cráneo, parece que la corriente que alcanza la corteza cerebral es suficiente para ejercer su acción. Las corrientes tienen una magnitud constante entre 0,5 y 2 mA y son aplicadas de segundos a minutos. Los electrodos deben colocarse en unos parches empapados en suero salino para favorecer la conducción eléctrica [34,35].

Cuando la corriente alcanza la superficie de la corteza cerebral, la tDCS modifica el potencial de transmembrana neuronal, influenciando así el nivel de excitabilidad y modulando la frecuencia de descarga neuronal [34,35]. Esta capacidad de modificar la polaridad de la membrana neuronal depende de la densidad de la corriente, el tamaño de los electrodos y la duración de la estimulación. La orientación del campo eléctrico, definida por la posición y la polaridad de los electrodos, es otro aspecto importante a valorar. La corriente fluye desde el cátodo o electrodo con polaridad negativa, al ánodo o electrodo con polaridad positiva, de forma que la posición de los electrodos debe precisarse correctamente, ya que los cambios en la dirección de la corriente eléctrica pueden modificar el efecto de la tDCS. Asimismo, la distancia entre ambos electrodos debe ser la suficiente para evitar un efecto de *shunt* entre ellos y que la corriente no alcance entonces la superficie cerebral. La aplicación de estimulación anódica en la superficie del cuero cabelludo conducirá a un incremento en la actividad de las neuronas superficiales de la corteza cerebral, y la estimulación catódica a una reducción en su actividad [34,35]. Debido a que los campos estáticos de la tDCS no son capaces de producir la despolarización rápida requerida para generar un potencial de acción en la membrana neuronal, se considera que el efecto final es básicamente neuromodulador, mientras que la TMS, al ser capaz de despolarizar las membranas neuronales, presenta un efecto tanto neuromodulador como neuroestimulador [34,35] (Fig. 2).

La tDCS es capaz de inducir cambios a largo plazo y, por tanto, de tener un efecto duradero. Estos cambios son dependientes de la síntesis de proteínas y de modificaciones en el AMP cíclico intracelular y los niveles de calcio, fenómenos similares a los que ocurren en la LTP y que constituyen los mecanismos básicos de plasticidad cerebral [36]. Por ello, la tDCS es una técnica capaz de favorecer y guiar la plasticidad cerebral.

Figura 2. Estimulación transcraneal de corriente directa.



### Estimulación magnética transcraneal en los trastornos psiquiátricos de la infancia

La TMS podría constituir una técnica terapéutica y diagnóstica en psiquiatría infantil en un futuro cercano. La TMS se ha demostrado beneficiosa como intervención terapéutica en adultos en el infarto cerebral [37,38], la depresión mayor [39] y la epilepsia [40-42]. Aunque el desarrollo de esta técnica en niños es más limitado, se dispone de suficiente evidencia en términos de seguridad, de tolerabilidad, así como de utilidad diagnóstica y terapéutica, para considerar su uso en la infancia y en la adolescencia [43,44].

Una de las principales aplicaciones de la TMS en la infancia es el estudio de los cambios neurofisiológicos de las enfermedades neurológicas o psiquiátricas. El hallazgo de correlatos neurofisiológicos específicos permite caracterizar mejor a las enfermedades, facilitar el diagnóstico diferencial y obtener marcadores biológicos. Esta técnica ha demostrado un gran potencial en relación con el estudio de la integridad del tracto corticoespinal y la excitabilidad cortical, el uso como complemento anatómico de las pruebas de neuroimagen, así como en el diagnóstico diferencial de los trastornos psiquiátricos y neurológicos, la determinación de nuevos hallazgos en los mecanismos de acción de los fármacos y la evaluación de su eficacia [43]. La TMS, además, se ha convertido en una técnica poderosa para el estudio del desarrollo del SNC normal o bajo condiciones patológicas. De hecho, la TMS es capaz de detectar alteraciones en las fibras corticoes-

pinales imperceptibles para las técnicas de neuroimagen, demostrando así la alteración en la sustancia blanca y permitiendo el seguimiento y la evolución del proceso.

En la actualidad, se dispone de suficientes estudios en niños sanos que permiten establecer una aproximación en los valores de referencia para las distintas medidas, así como el conocimiento de los parámetros que pueden evaluarse en función del desarrollo del SNC o la edad del paciente [43].

### Aplicación diagnóstica en psiquiatría infantil

El estudio de la excitabilidad cortical, así como de la conectividad interhemisférica en neurología y psiquiatría infantil, ha aportado hallazgos muy interesantes que han permitido comprender parte de la fisiopatología de estas enfermedades y establecer correlatos neurofisiológicos que fortalezcan el diagnóstico y diagnóstico diferencial. Es cierto que, en principio, el estudio de la excitabilidad de la corteza motora en las enfermedades psiquiátricas infantiles probablemente no constituye el área de mayor interés, si bien se trata de una medida neurofisiológica sencilla de evaluar, fiable y fácilmente reproducible, que puede establecerse como referencia. Otras técnicas más sofisticadas, que incluyen la combinación de TMS y electroencefalografía; TMS y tomografía por emisión de positrones; TMS y resonancia magnética funcional; o TMS y tomografía computarizada por emisión de fotón único, constituyen una oportunidad única en aras a explorar el funcionamiento del cerebro *in vivo*, comprender las relaciones cerebro-conducta y guiar la estimulación, optimizando así el rendimiento de estas técnicas en otras áreas cerebrales [35].

En el momento actual, la mayor parte de estudios en enfermedades psiquiátricas infantiles se han centrado en el estudio de la corteza motora. En la tabla I se resumen los correlatos neurofisiológicos obtenidos en la corteza motora primaria en algunas enfermedades psiquiátricas, en concreto el TDAH, el síndrome de Gilles de la Tourette, el trastorno por tics y los trastornos de espectro autista, específicamente el síndrome de Rett.

### TMS en el TDAH

El TDAH es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes de la infancia. Está caracterizado por la presencia de tres síntomas nucleares: la hiperactividad, la inatención y la impulsividad [45]. El estudio del papel de la corteza motora y de sus mecanismos inhibitorios intracorticales, así como

de los mecanismos de inhibición intercorticales, es de significativa importancia, dado que la hiperactividad motora parece ser secundaria al insuficiente control del circuito corticoestriado-talamocortical en el contexto de déficits básicos en el control inhibitorio [46]. Los estudios neurofisiológicos realizados con TMS han evidenciado cómo el TDAH presenta: a) una disminución en la inhibición intracortical [47-52], probablemente secundaria a alteración intracortical o subcortical que proyecta a la corteza, y b) alteración en la inhibición intercortical mediada por las fibras que conectan ambas cortezas motoras a través del cuerpo calloso [53-56], probablemente secundaria a mielinización deficiente de las fibras del cuerpo calloso. En la tabla I se detallan los parámetros alterados en el TDAH, entre los cuales la inhibición intracortical medida por SICI presenta una correlación inversa con la gravedad de los síntomas de hiperactividad/impulsividad en el síndrome de Gilles de la Tourette [49, 50], es decir, cuanto menor es la inhibición intracortical o cuanto más desinhibida está la corteza motora, mayor es la puntuación en las escalas de hiperactividad. Así, se ha propuesto la SICI como un marcador consistente de TDAH en el síndrome de Gilles de la Tourette. La duración del iSP presenta una correlación inversa con las puntuaciones de hiperactividad e inquietud en el adulto [56]. En este caso, la presencia de esta medida neurofisiológica alterada confirma la persistencia del TDAH a lo largo del ciclo vital, desde la infancia hasta la etapa adulta. El tiempo de conducción motora central (CMCT) es una medida neurofisiológica que aporta información de la integridad del tracto piramidal. Existe un estudio que muestra una prolongación del CMCT en el TDAH [57]; sin embargo, este hallazgo no se ha replicado y la mayoría de estudios muestran que no se encuentra alterado [54-56].

### TMS en el síndrome de Gilles de la Tourette

El síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno neurológico de inicio en la infancia caracterizado por la presencia de tics motores y vocales durante más de un año [59,60]. Presenta una elevada comorbilidad con el TDAH, el trastorno obsesivo-compulsivo, así como con déficits en el control de impulsos [61]. Los estudios de neuroimagen funcional, bioquímicos, neuropsicológicos y genéticos ponen de manifiesto que se trata de un trastorno hereditario, en el que la alteración en el desarrollo de la neurotransmisión sináptica, fundamentalmente dopaminérgica, conduce a una desinhibición en el circuito corticoestriado-talamocortical [61-63]. El nú-

**Tabla I.** Correlatos neurofisiológicos obtenidos con sTMS y ppTMS en los trastornos psiquiátricos de la infancia y la adolescencia.

	Muestra (edad media o rango)	MT	MEP-L	CMCT	CSP	ICI	SICI	LICI	iSP-L	iSP-D	ICF
<b>TDAH</b>											
Moll et al [47]	18 (8-12)	∅				↓				∅	∅
Moll et al [48]	16 (12 ± 1,6)	∅				↓					∅
Uclés et al [57]	27 (4-18)			↑							
Garvey et al [53]	12 (10,7 ± 1,6)	∅							↓	∅	
Buchmann et al [33]	13 (10,8 ± 1,7)	∅							↑	↓	
Buchmann et al [83]	23 (11 ± 2,6)	∅		∅					↑	↓	
Buchmann et al [58]	18 (11 ± 2)	∅		∅			↓	↓			↓
Hoeppner et al [56]	21 (28,9 ± 9,2)	∅		∅					∅	↓	
Richter et al [52]	10 (29 ± 3,4)	∅					↓				∅
<b>TDAH/SGT/tics</b>											
Moll et al [48]	16 (12,5 ± 1,1)	∅			↓	↓					∅
Gilbert et al [49]	36 (13-18)	∅			∅		↓				∅
Gilbert et al [50]	28 (9-48)	∅					↓				
Gilbert et al [84]	14 (8-16)										
Orth et al [128]	6 (18-68)	↑					↓				↑
<b>SGT</b>											
Moll et al [48]	16 (12,8 ± 1,1)	∅			↓	∅					∅
Ziemann et al [64]	20 (16-43)	∅			↓	↓					
Orth et al [127]	8 (19-48)	∅			∅		↓				∅
Orth et al [128]	18 (18-68)	↑					↓				∅
<b>Autismo (síndrome de Rett)</b>											
Eyre et al [71]	8 (5-26)	↓		↓ <sup>a</sup>							
Heinen y Korinthenberg [72]				↓ <sup>a</sup>							
Heinen et al [73]	31 (2-38)			↓ <sup>a</sup>							
Nezu et al [74]	6 (4-13)		↓	↓ <sup>a</sup>							

∅: no hay diferencias entre el grupo clínico y el grupo normal; ↓: disminución en el valor del parámetro entre el grupo clínico y el grupo normal; ↑: incremento en el valor del parámetro entre el grupo clínico y el grupo normal; CMCT: tiempo de conducción motora central; CSP: período cortical silente; ICF: facilitación intracortical; ICI: inhibición intracortical; iSP-D: duración del período silente ipsilateral; iSP-L: latencia del período silente ipsilateral; LICI: inhibición intracortical de intervalo largo; MEP-L: latencia del potencial motor evocado; MT: umbral motor; ppTMS: estimulación magnética transcraneal de pulsos pareados; SGT: síndrome de Gilles de la Tourette; SICI: inhibición intracortical de intervalo corto; sTMS: estimulación magnética transcraneal simple; TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad. <sup>a</sup> CMCT en reposo.

cleo caudado y el córtex prefrontal ventrolateral también se han relacionado en la patogénesis de este trastorno, así como en el trastorno obsesivo-com-

pulsivo y en el TDAH [61,62]. El estudio de la corteza motora con TMS ha mostrado de forma consistente una reducción o incluso la ausencia del perio-

do cortical silente (cSP) asociado a la presencia de tics en el electromiograma del músculo correspondiente en el síndrome de Gilles de la Tourette [48,64] (Tabla I). Este cSP acortado puede observarse también en niños con trastorno por tics independientemente de la localización de los tics [48]. La distribución de los tics afecta a la duración del cSP en función del desarrollo del SNC. Así, la duración del cSP en adultos depende de la distribución de los tics, es decir, la alteración está presente principalmente cuando los tics son distales. Sin embargo, en la infancia, la distribución de los tics no afecta a la duración del cSP. Llegada la adolescencia, el acortamiento en el cSP se observa fundamentalmente en las vías neuronales de las áreas sensoriomotoras que controlan los músculos afectados por los tics. Esto se ha interpretado como la presencia de un déficit inhibitorio generalizado en la infancia, debido, en parte, a aspectos madurativos del SNC. En la adolescencia tardía, período en el que además se estabilizan los tics, este déficit está asociado a su distribución topográfica, del mismo modo que en adultos [48,65]. El hallazgo de este déficit en la inhibición intracortical podría justificar la disminución en la inhibición motora, así como los fenómenos intrusivos observados en pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette y trastorno obsesivo-compulsivo [64, 66]. La incapacidad de inactivar áreas motoras secundarias cuando no se realiza ningún movimiento probablemente explica las urgencias involuntarias de movimiento observadas en estos pacientes, que, a su vez, podrían generar interferencias en la planificación de conductas voluntarias [67].

La presencia de una reducción en la inhibición intracortical medida por SICI no es constante en el síndrome de Gilles de la Tourette y se ha relacionado con la gravedad de los síntomas de TDAH, específicamente para las puntuaciones de hiperactividad [49,50]. La SICI, además, presenta una correlación con la gravedad de los tics, si bien esta correlación no es tan robusta [49], por lo que se ha propuesto más como un marcador de gravedad de síntomas de TDAH que de tics.

### TMS en los trastornos del espectro autista

El trastorno del espectro autista que ha despertado mayor interés en el estudio de medidas neurofisiológicas con TMS, probablemente por su mayor afectación motora, es el síndrome de Rett. Este trastorno del espectro autista afecta exclusivamente a niñas, en las que, tras un período de desarrollo aparentemente normal, comienza una pérdida completa o parcial de las habilidades manuales adquiridas

y el habla, junto con un retraso en el crecimiento [45]. Las niñas con síndrome de Rett presentan, además, una pérdida en los movimientos intencionales y estereotipias motoras en manos e hiperventilación. Posteriormente, durante la infancia, suelen desarrollar ataxia y apraxia de tronco [68] y otras alteraciones neurológicas, que incluyen alteraciones en el tono muscular, espasticidad y, frecuentemente, crisis epilépticas. En la mayoría de casos de síndrome de Rett, se puede encontrar una mutación en el cromosoma X, específicamente en el gen que codifica la proteína MeCP2 [69,70].

Durante la etapa de destrucción acelerada (1-3 años de edad), las niñas presentan de forma característica una reducción en el CMCT en reposo (Tabla I). Esta alteración parece exclusiva del síndrome de Rett, al no haberse encontrado en ningún otro trastorno hasta el momento actual. El acortamiento en el CMCT en reposo se ha interpretado como resultado de una organización sináptica anormal en la corteza motora, o bien secundario a alteraciones en las motoneuronas corticales y espinales [71-74]. La mutación genética asociada al síndrome de Rett y que constituye parte del protocolo diagnóstico no está siempre presente, de forma que la alteración de este parámetro podría ser de utilidad diagnóstica especialmente en estos casos [75].

### TMS en la evaluación y monitorización de fármacos

La TMS ofrece la posibilidad de estudiar el efecto de los fármacos con acción sobre el SNC, aportando nuevos conocimientos del mecanismo de acción, eficacia y variabilidad interindividual. Esto se lleva a cabo evaluando los cambios que estos fármacos generan en los mecanismos de inhibición intracortical y en el balance excitatorio-inhibitorio en la corteza motora y en sus conexiones interhemisféricas. Así, por ejemplo, se sabe que los agonistas dopaminérgicos [76-78] y los antagonistas noradrenérgicos, como la guanfacina [79], incrementan la inhibición intracortical medida por la SICI, y los agonistas noradrenérgicos la disminuyen [80-82].

Entre los fármacos más utilizados en psiquiatría infantil se encuentran los psicoestimulantes, como el metilfenidato, y otros fármacos no estimulantes, como la atomoxetina. Su uso extendido se debe a que se trata de fármacos de primera elección en el TDAH. En la tabla II se detallan los cambios que estos fármacos producen sobre la corteza motora medidos por TMS. En niños con TDAH, el metilfenidato incrementa la inhibición intracortical medida

por SICI y LICI [51], y aumenta la duración del iSP, así como disminuye su latencia [83]. Estos cambios se han asociado a mejoría significativa en las puntuaciones de la escala de Conners [51,83]. La atomoxetina, en cambio, disminuye la inhibición intracortical medida por SICI [84]. Estos datos aportan nueva información sobre el mecanismo de acción de estos fármacos y son congruentes con estudios previos en relación con el efecto de los agonistas dopaminérgicos y noradrenérgicos sobre la corteza motora. El metilfenidato en bajas dosis actúa como un agonista dopaminérgico [85,86], y los estudios de neuroimagen han demostrado que las regiones diana de este fármaco son el córtex prefrontal y el putamen [87,88]. El metilfenidato incrementa la biodisponibilidad de dopamina y noradrenalina en el córtex prefrontal a través del bloqueo de los transportadores de dopamina y de norepinefrina [89], así como incrementa la biodisponibilidad de la dopamina en el estriado a través del bloqueo de los transportadores de dopamina. Es posible que el incremento de la inhibición intracortical o de la actividad de las interneuronas corticales inhibitorias producida por el metilfenidato en la corteza motora sea mediado por el aumento en la biodisponibilidad de dopamina en el circuito estriado-talamocortical. Por otra parte, el mecanismo de acción de la atomoxetina se basa en el bloqueo del transportador de noradrenalina en el córtex prefrontal [90]. Estudios de neuroimagen funcional en ratas han demostrado cómo, tras la administración de atomoxetina, se produce un incremento en la actividad del córtex frontal y una disminución en la actividad del estriado [91,92], sugiriendo que la atomoxetina sería efectiva modulando la actividad de las conexiones entre el córtex prefrontal y el estriado. De este modo, los diferentes mecanismos de acción de estos fármacos se ven en parte reflejados en el balance excitatorio-inhibitorio en la corteza motora primaria.

Es cierto que algunos de los resultados mostrados en la tabla II muestran variabilidad, llegando a ser contradictorios. Algunos estudios muestran cómo el metilfenidato incrementa la inhibición intracortical, otros que la disminuye, e incluso que presenta un efecto similar a la atomoxetina. Probablemente, las muestras pequeñas, el uso de diferentes dosis y la comparación entre adultos y niños estén participando en la variabilidad de resultados. La importancia del uso de diferentes dosis radica en el hecho de que, a pesar que el metilfenidato tiene una respuesta clínica dependiente de la dosis, está descrita una respuesta cuadrática en cuanto al funcionamiento cognitivo, donde las dosis medias serían las más beneficiosas [88]. Estos hallazgos son congruen-

**Tabla II.** Estimulación magnética transcraneal en la evaluación de los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH en la población infanto-juvenil.

	Muestra (edad media o rango)	Metilfenidato	Atomoxetina	Diseño del estudio
<b>TDAH</b>				
Moll et al [47]	18 (8-12)	↑ ICI		Estudio abierto, no controlado
Buchmann et al [83]	23 (11 ± 2,6)	↓ iSP-L ↑ iSP-D		Estudio abierto, no controlado
Buchmann et al [58]	18 (11 ± 2)	↑ SICI ↑ LICI ↑ ICF		Estudio abierto, no controlado
Hoepfner et al [56]	21 (28,9 ± 9,2)	∅ iPS-L ↑ iPS-D		Estudio abierto, no controlado
<b>TDAH/SGT/Tics</b>				
Gilbert et al [49]	36 (13-18)	∅		Estudio abierto, no controlado
Gilbert et al [84]	14 (8-16)		↓ SICI ∅ ICF	Estudio abierto, no controlado
<b>Población sana</b>				
Kratz et al [129]	14 (20-40)	∅ MT ↑ SICI		Estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo
Moll et al [130]	12 (20-40)	∅ SICI ↑ ICF		Estudio abierto, no controlado
Kirschner et al [131]	12	↑ SICI ↑ ICF		Estudio cruzado, controlado con placebo
Ilíc et al [81]	8	∅ MT ∅ CSP ↓ SICI ↑ ICF		Estudio abierto, no controlado
Gilbert et al [80]	9 (19-35)	↓ SICI ↑ ICF	↓ SICI ↑ ICF	Estudio doble ciego, aleatorizado

∅: sin diferencias tras la administración del fármaco; ↑: incremento en el valor del parámetro tras la administración del fármaco; ↓: disminución en el valor del parámetro tras la administración del fármaco; ICF: facilitación intracortical; ICI: inhibición intracortical; iSP-D: duración del período silente ipsilateral; iSP-L: latencia del período silente ipsilateral; LICI: inhibición intracortical de intervalo largo; MT: umbral motor; SGT: síndrome de Gilles de la Tourette; SICI: inhibición intracortical de intervalo corto; TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

tes con los estudios de modulación catecolaminérgica en el córtex prefrontal [93] y, de hecho, Arnsten y Dudley [88] demostraron cómo las dosis elevadas de metilfenidato alteran el funcionamiento del córtex prefrontal en ratas. Es posible que un mecanismo similar pudiese inducir distintas respuestas en los mecanismos excitatorios-inhibitorios de la corteza motora primaria en función de la dosis administrada. Además, los aspectos madurativos del SNC también desempeñan un papel importante en la farmacodinámica de los psicofármacos. El efec-

to de un fármaco sobre un SNC en desarrollo no es equivalente al de un cerebro adulto, fundamentalmente cuando se trata de fármacos que actúan sobre el córtex prefrontal. Es bien sabido que la corteza prefrontal no finaliza su desarrollo completo hasta la etapa adulta. Estudios en animales han demostrado que la reactividad de las neuronas del córtex prefrontal al metilfenidato es menor en el SNC de ratas jóvenes que de adultas [94], por lo que, en la infancia, se requieren dosis más elevadas. Del mismo modo, las interneuronas gabérgicas en M1, que forman el sustrato de las vías inhibitorias intracorticales, no finalizan su maduración hasta la etapa adulta [95]. Así, el efecto de los fármacos con acción sobre el SNC en la corteza motora puede ser diferente si se las dosis terapéuticas recomendadas en la infancia se administran en adultos, al no ser equivalentes en función del desarrollo del SNC.

La TMS ofrece así nuevas aportaciones en el mecanismo de acción de los psicofármacos, así como permite la evaluación de la respuesta y la eficacia a nivel neurofisiológico, brindando la oportunidad de evaluar en cada individuo la eficacia del fármaco y optimizar la dosis, ayudando así a individualizar los tratamientos de un modo más preciso.

### Estimulación cerebral no invasiva como alternativa terapéutica en los trastornos psiquiátricos de la infancia y adolescencia

La bases neurobiológicas de gran parte de los trastornos psiquiátricos ponen de manifiesto la alteración funcional de determinadas redes neuronales como consecuencia de alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, así como la alteración funcional de circuitos cerebrales específicos. Por ello, es adecuado pensar que la terapia ideal sería aquella dirigida a recuperar la disfunción específica del SNC, además de ser altamente efectiva, tener un buen balance beneficio/riesgo, estar asociada a mínimos o ningún efecto secundario, así como ser factible en términos de coste y aplicación en la práctica clínica diaria [96]. La TMS es una técnica de estimulación cerebral no invasiva, indolora y segura, capaz de modificar los estados de excitabilidad cortical. De este modo, la TMS es potencialmente capaz de incrementar de forma específica y selectiva patrones de actividad adaptativos, así como de reinstaurar el equilibrio entre redes neuronales descompensadas [96]. Esta capacidad de guiar la plasticidad cerebral la convierte en una técnica prometedora en psiquiatría infantil, al ser potencialmente utilizada para modificar circuitos disfuncionales an-

tes de la instauración de estos cambios a largo plazo o de forma crónica [43]. Además, el hecho de que la integridad del SNC se encuentre preservada en la mayoría de los trastornos psiquiátricos de la infancia maximiza los efectos focales de la TMS, siendo la respuesta funcional cerebral más previsible, y minimiza los posibles efectos secundarios o riesgo de inducción de crisis epilépticas si se utilizan los parámetros adecuados [44]. El conocimiento de la patofisiología y los datos de neuroimagen funcional de cada trastorno psiquiátrico constituyen puntos clave en aras a guiar el tratamiento con TMS. Además, la TMS permite individualizar la terapia en función de la disfunción de base en cada paciente, dado que los trastornos psiquiátricos pueden presentar distintos endofenotipos, así como una elevada comorbilidad, que pueden suponer diferencias interindividuales a la hora de seleccionar el área estimulada.

La TMS ha resultado beneficiosa en el tratamiento de la depresión [97-102], la ansiedad [103], el trastorno obsesivo-compulsivo [103-105] y la esquizofrenia en adultos [106,107], disponiendo de la aprobación por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la depresión mayor resistente del adulto. En población infantil, su uso ha sido más limitado, a pesar de que los resultados mostrados en adultos son muy prometedores. La mayor plasticidad cerebral en esta población puede constituir un mayor potencial de respuesta y duración a largo plazo de los efectos inducidos por TMS. En la tabla III se muestran algunos de los estudios realizados con rTMS en población infanto-juvenil, donde ha mostrado beneficios en la depresión mayor, el trastorno bipolar (fase depresiva), la esquizofrenia, el síndrome de Gilles de la Tourette y el autismo, con buena tolerabilidad y escasos o ningún efecto secundario [108-111].

El mecanismo a través del cual esta técnica resulta beneficiosa en los trastornos psiquiátricos se basa en la capacidad de producir cambios en los neurotransmisores y neuromoduladores endógenos, así como en la capacidad de inducir cambios duraderos en el funcionamiento cerebral, cuyo mecanismo neurobiológico parece subyacer en la plasticidad sináptica [37]. Uno de los mecanismos básicos de la plasticidad sináptica es la LTP, que se refiere al fortalecimiento duradero de las sinapsis. Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado en el hipocampo, y guarda una estrecha relación con el aprendizaje y la memoria. La LTP también se ha demostrado en la corteza prefrontal, resultado que despierta gran interés, dada la relación entre este área y el funcionamiento ejecutivo y el control inhibitorio, así como su relación con determinadas alteraciones

psicopatológicas en la infancia. La posibilidad de actuar sobre la excitabilidad de este área y sus circuitos subyacentes abre grandes posibilidades terapéuticas, dado que las alteraciones en los circuitos frontoestriatales se han relacionado con múltiples alteraciones psicopatológicas en la infancia, como la hiperactividad motora en el TDAH, las obsesiones en el trastorno obsesivo-compulsivo, los tics en el síndrome de Gilles de la Tourette, las conductas de atracón en la bulimia nerviosa, así como los pensamientos rumiativos en relación con la preocupación por el peso y el cuerpo en la anorexia nerviosa [12,13].

Recientemente, otro tipo de estimulación no invasiva, la tDCS, se ha mostrado beneficiosa en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor [112-114], el *craving* en conductas adictivas como el alcoholismo y el tabaquismo, y el *craving* en relación con alimentos [115-117], así como en trastornos neurológicos, como la migraña [118,119], el dolor en la fibromialgia [120], la enfermedad de Parkinson [121] y la rehabilitación motora y cognitiva tras un infarto cerebral [122-125]. Además, la tDCS también ha mostrado efectos cognitivos beneficiosos en muchos de estos trastornos [126]. Su utilización en la infancia es muy limitado, si bien el extraordinario perfil de seguridad y tolerabilidad [126], el gran potencial que está mostrando como alternativa terapéutica en adultos, así como su capacidad para guiar la plasticidad cerebral, la convierten en una técnica terapéutica prometedora en el campo de la psiquiatría, la neurología y la rehabilitación infantil.

La duración de los cambios inducidos es un aspecto importante a valorar en el uso terapéutico de estas técnicas. En general, los efectos de la TMS pueden prolongarse durante minutos, días o meses, en función del protocolo utilizado. En este momento existen protocolos de rTMS propuestos como inductores potentes de LTP. Uno de ellos es la TMS en la modalidad *theta burst*, es decir, salvas de 50 Hz repetidas a una frecuencia de 5 Hz. La tDCS también es capaz de favorecer la neuroplasticidad e inducir cambios duraderos, tal y como hemos comentado. Cuando se aplica una única sesión de tDCS, los efectos pueden permanecer durante horas, si bien, tras varias sesiones repetidas, los efectos pueden prolongarse durante semanas [96]. En general, existe variabilidad intra e interindividual en la duración del efecto, dependiendo del proceso patológico, por lo que se recomienda la individualización del tratamiento en función de la respuesta clínica, tomando como referencia los protocolos que se han mostrado beneficiosos en cada trastorno.

El desarrollo de nuevos protocolos terapéuticos basados en técnicas de estimulación invasiva que maximicen los beneficios de ésta y minimicen los riesgos y efectos secundarios ofrece una gran oportunidad para el desarrollo de estrategias terapéuticas no farmacológicas en el campo de la psiquiatría, neurología y rehabilitación infantil. La posibilidad de combinar estas técnicas con otras terapias de rehabilitación motora o cognitiva, así como con psicofármacos, abre un área prometedora para el desarrollo de nuevas intervenciones y estrategias de potenciación terapéutica.

### Limitaciones de la estimulación cerebral no invasiva

A pesar de las oportunidades diagnósticas y terapéuticas de la estimulación no invasiva, algunas limitaciones deben considerarse [134,135]. En la actualidad, el uso de la TMS y de la tDCS en niños es escaso, y aunque no existen evidencias empíricas ni publicadas de que la tDCS o la TMS de pulsos simples o apareados pueda estar asociada a riesgos significativos, no existen suficientes datos para asegurar que sean técnicas sin riesgo asociado en esta población. Así, la Conferencia de Consenso del 2008 [136], que revisó las guías de utilización de la TMS previamente establecidas en 1998, concluyó que, en población pediátrica, el uso de la TMS de pulsos simples o apareados era seguro en niños a partir de los dos años de edad, tras el cierre completo de las fontanelas. Con respecto a la TMS repetitiva, debido a la ausencia de un volumen de datos suficientes de los posibles efectos adversos, recomendó que no debería utilizarse salvo motivos clínicos de peso, como el caso de la epilepsia refractaria o algunos trastornos psiquiátricos. Parece claro, en cualquier caso, que más estudios sobre la seguridad de estas técnicas en poblaciones pediátricas son necesarios [137].

La aplicación de estas técnicas requiere una formación y entrenamiento adecuados, que asegure el uso correcto, eficaz y seguro. En la actualidad, no existen guías de formación y acreditación que habiliten al clínico para su uso. El conocimiento de la técnica, su mecanismo de acción, los parámetros de seguridad, el entrenamiento práctico en ella y el conocimiento de la fisiología cerebral y la fisiopatología de la población sobre la que se aplica constituyen los requerimientos mínimos para su uso eficaz y seguro. Así pues, parece importante completar cursos monográficos de suficiente extensión, y actualmente hay muy pocos ofertados. El de más reconocimiento internacional y tradición es el curso

**Tabla III.** Datos sobre el uso de la rTMS en el tratamiento de las enfermedades mentales en la infancia y la adolescencia.

	Muestra (rango de edad)	Protocolo rTMS	N.º de sesiones de TMS	Fármacos concomitantes	Resultado	Efectos secundarios	Diseño del estudio
<b>Depresión mayor</b>							
Walter et al [108]	3 (16-17)	10 Hz rTMS DLPFC izq.	10	No	Mejoría en la puntuación de las escalas HDRS y BQ en dos de los tres pacientes	No/mínimos	Estudio controlado aleatorizado
Bloch et al [132]	9 (16-18)	10 Hz rTMS DLPFC izq.	20		Mejoría significativa en la puntuación de las escalas BDI y <i>Child Depression RS</i> ( $p < 0,05$ )	Mínimos	Estudio abierto, no controlado
Loo et al [133]	2 (16)	10 Hz rTMS	>20	Venlafaxina y metilfenidato en un paciente	Mejoría clínica y en la puntuación de las escalas BDI, CRS-DC y MADRS	No	Estudio doble ciego, aleatorizado controlado con TMS simulada
<b>Trastorno bipolar (fase depresiva)</b>							
Walter et al [108]	1 (18)	1 Hz rTMS DLPFC dcha.	10	Gabapentina, venlafaxina, clonacepam, nortriptilina	Sin cambios significativos en la puntuación de las escalas HDRS e ICG	No	Estudio controlado aleatorizado
<b>Esquizofrenia</b>							
Walter et al [108]	3 (18)	20 Hz rTMS CF dcha.	10	No	Mejoría clínica y disminución en la puntuación de las escalas SANS y SAPS	No	Estudio abierto
<b>SGT</b>							
Mantovani et al [109]	1 (16)	1 Hz rTMS SMA	10	Flufenacina, benzotropina, fluoxetina	Mejoría clínica y disminución significativa en la puntuación de la escala YGTSS; mejoría en los síntomas depresivos, de ansiedad y obsesivos	No	Caso clínico
<b>Autismo</b>							
Sokhadze et al [110]	13 (9-27)	0,5 Hz rTMS DLPFC izq.	6	No	Mejoría en las conductas obsesivo-compulsivas, comportamientos ritualizados repetitivos, control inhibitorio e impulsividad	No	Estudio abierto, no controlado
Sokhadze et al [111]	13 (12-27)	0,5 Hz rTMS DLPFC izq.	6	No	Mejoría significativa en las conductas obsesivo-compulsivas, comportamientos ritualizados repetitivos; tendencia hacia la reducción de la hiperactividad	No	Estudio abierto, no controlado

BDI: escala de depresión de Beck; BQ: cuestionario de depresión de Beck; CF: corteza frontal; CRS-DC: escala de depresión de Carroll; DLPFC: córtex prefrontal dorsolateral; HDRS: escala de depresión de Hamilton; ICG: impresión clínica global; MADRS: escala de depresión de Montgomery-Asberg; SANS: escala para la evaluación de síntomas negativos; SAPS: escala para la evaluación de síntomas positivos; SGT: síndrome de Gilles de la Tourette; SMA: área sensoriomotora; sTMS: estimulación magnética transcraneal simple; TMS: estimulación magnética transcraneal; YGTSS: escala de gravedad de tics global de Yale.

ofrecido en la Universidad de Harvard (<http://learn-tms.com/> o bien <http://tmslab.org/teaching-tms/>), que en los últimos 12 años ha entrenado a más de

300 especialistas de todo el mundo. Ahora bien, la creación de guías internacionales de uso y de formación acreditadas supone una necesidad primor-

dial, dada la rápida expansión que están protagonizando las técnicas de estimulación no invasiva.

Otra de las limitaciones terapéuticas de la TMS para su uso regular en la práctica clínica diaria podría ser el coste de los estimuladores magnéticos transcraneales. A pesar de que la TMS puede realizarse de forma ambulatoria, no requiere anestesia y su uso continuado a largo plazo puede suponer menor coste que otras técnicas de estimulación no invasiva, como la terapia electroconvulsiva, es cierto que para determinadas patologías comunes podría cuestionarse su coste/beneficio. Además, aunque la TMS es una técnica bien tolerada e indolora, la estimulación de las terminaciones nerviosas de la musculatura superficial local secundaria a la propagación del campo magnético puede generar una sensación que, aunque es indolora, puede resultar desagradable, fundamentalmente cuando se aplica sobre el área prefrontal. Este hecho podría limitar la colaboración del paciente en el caso especial de los niños. Al tratarse, además, de una técnica muy precisa en cuanto a la focalidad, es importante que el paciente permanezca lo suficientemente inmóvil y, de nuevo, la colaboración de los niños, especialmente con patologías como el TDAH o el autismo, podría resultar complicada. Estas limitaciones terapéuticas de la TMS en población pediátrica se solventarían con el uso de la tDCS. Los estimuladores de tDCS son muy asequibles y muy bien tolerados en su uso continuado y para mantenimiento. La tDCS no requiere anestesia y puede realizarse ambulatoriamente. Su perfil de tolerabilidad es excelente, y la posibilidad de inducir una crisis epiléptica es remota. Además, es indolora y no produce contracción de la musculatura superficial en el área de aplicación. El paciente únicamente siente un ligero hormigueo o picor en la zona en la que se localiza el electrodo al inicio y final de la estimulación, debido a la respectiva subida y bajada de la intensidad de la corriente, si bien esta sensación dura 1-2 segundos y a menudo es imperceptible si se humedecen correctamente los electrodos. Una vez colocados los electrodos en el lugar de estimulación, el movimiento del paciente no supone una pérdida de eficacia, siempre que no se desplacen de forma significativa, aunque se recomienda que el paciente esté relajado mientras se aplica. El entrenamiento y la formación para aplicar la tDCS son mucho más sencillos que para el uso de la TMS, y de nuevo existen cursos, como el ofrecido por la Universidad de Harvard (<http://tmslab.org/teaching-tms/>). Por todo ello, es decir, el bajo coste, su fácil aplicación y su buen perfil de tolerabilidad y seguridad, es posible que su desarrollo en población pediátrica

sea más prometedor, debido a las menores limitaciones de uso en comparación con la TMS.

## Conclusión

A lo largo de esta revisión hemos mostrado el uso actual de la estimulación cerebral no invasiva, en concreto, la TMS y sus aplicaciones diagnósticas en los trastornos psiquiátricos del niño y del adolescente, así como el gran potencial terapéutico tanto de la TMS como de la tDCS en esta población. Numerosos trastornos neurológicos y psiquiátricos infantiles presentan alteraciones en la maduración del SNC y la plasticidad cerebral. La mayor capacidad de plasticidad cerebral del niño probablemente suponga un mayor beneficio de la estimulación no invasiva, tanto en relación con la magnitud de la respuesta clínica como con su duración. Los beneficios que han mostrado estas técnicas en los trastornos psiquiátricos y neurológicos del adulto, así como su buen perfil de seguridad y tolerabilidad, aportan evidencias suficientes para fomentar su desarrollo como herramienta diagnóstica y terapéutica no farmacológica prometedora y segura en niños y adolescentes.

Futuras investigaciones deberán dilucidar, con muestras suficientes de pacientes y estudios de seguimiento, el verdadero valor de estas técnicas, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

## Bibliografía

- Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 149-86.
- Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl 1): S3-10.
- Johnston M. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004; 26: 73-80.
- Johnston M. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 94-101.
- Sutula TP. Secondary epileptogenesis, kindling and intractable epilepsy: a reappraisal from the perspective of neural plasticity. *Int Rev Neurobiol* 2001; 45: 355-86.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Panter C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482-4.
- Johnston MV, Hoon Jr. AH. Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J Child Neurol* 2000; 15: 588-91.
- Johnston MV, Hudson C. Effects of postnatal hypoxia-ischemia on cholinergic neurons in the developing rat forebrain: choline acetyltransferase immunocytochemistry. *Brain Res* 1987; 431: 41-50.
- Rapoport J, Gogtay N. Brain neuroplasticity in healthy, hyperactive and psychotic children: insights from neuroimaging. *Neuropsychopharmacol Rev* 2008; 33: 181-97.
- Rinaldi T, Perrodin C, Markram H. Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic acid animal model of autism. *Front Neural Circuits* 2008; 2: 4.

11. Marsh R, Maia TV, Peterson BS. Functional disturbances within frontostriatal circuits across childhood psychopathologies. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 664-74.
12. Sonuga-Barke E. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1231-8.
13. Rubia K, Smith A, Wooley J, Nosarti C, Heyman I, Taylor E, et al. Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related task of cognitive control. *Hum Brain Mapp* 2006; 27: 973-93.
14. Chen R, Udupa K. Measurement and modulation of plasticity of the motor system in humans using transcranial magnetic stimulation. *Motor Control* 2009; 13: 442-53.
15. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003; 2: 145-56.
16. Maeda F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatrist disorders. *Psychopharmacology* 2003; 168: 359-76.
17. Tormos-Muñoz JM, Catalá MD, Pascual-Leone A. Estimulación magnética transcraneal. *Rev Neurol* 1999; 29: 165-71.
18. Pascual-Leone A, Walsh V. Transcranial magnetic stimulation. In Toga A, Mazziotta J, eds. *Brain mapping: the methods*. San Diego, CA: Academic Press; 2002. p. 255-90.
19. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-19.
20. Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2870-81.
21. Pascual-Leone A. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold/Orford University Press; 2000.
22. Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallet M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 355-64.
23. Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallet M, Maertens de Noordhouht AM, Paulus W. Applications of magnetic cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 52 (Suppl): S171-85.
24. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987; 20: 74-93.
25. Shimazu H, Maier MA, Cerri G, Kirkwood PA, Lemon RN. Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci* 2004; 24: 1200-11.
26. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42: 1951-9.
27. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517: 591-7.
28. Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer BU, Luking CH, Korinthenberg R. Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. *Ann Neurol* 1998; 43: 608-12.
29. Meyer BU, Rodricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; 118: 429-40.
30. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-46.
31. Trompetto C, Buccolieri A, Marchese R, Marinelli L, Michelozzi G, Abruzeze G. Impairment of transcallosal inhibition in patients with corticobasal degeneration. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2181-7.
32. Wolters A, Classen J, Kunesch E, Grossmann A, Benecke R. Measurements of transcallosally mediated cortical inhibition for differentiating parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004; 19: 518-28.
33. Buchmann J, Wolters A, Haessler F, Bohne S, Nordbeck R, Kunesch E. Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2036-42.
34. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzisky A, Zhan M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2007; 35: 1113-24.
35. Wagner T, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Non invasive brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 527-65.
36. Miranda PC, Lomarev M, Hallet M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1623-9.
37. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123: 572-84.
38. McKay DR, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS. Induction of persistent changes in the organization of the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2002; 143: 342-9.
39. Lisanby SH, Kinnunen LH, Crupain MJ. Applications of TMS to therapy in psychiatry. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 344-60.
40. Wedegaertner FR, Garvey MA, Cohen LG. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can reduce action myoclonus. *Neurology* 1997; 48: 119.
41. Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41: 240-2.
42. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 2209.
43. Frye R, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol* 2008; 23: 79-96.
44. Gilbert D, Garvey MA, Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann E. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1730-9.
45. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition*. Washington DC: APA; 2000.
46. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121: 65-94.
47. Moll GH, Heinrich H, Trott G, Wirth S, Rothenberger A. Deficient intracortical inhibition in drug-naive children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neurosci Lett* 2000; 284: 121-5.
48. Moll GH, Heinrich H, Trott GE, Wirth S, Bock N, Rothenberger A. Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Ann Neurol* 2001; 49: 393-6.
49. Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G, Sallee FR, Zhang J, Lipps T. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 416-25.
50. Gilbert DL, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. TMS-evoked cortical inhibition: a consistent marker of ADHD scores in Tourette Syndrome. *Biol Psychiatr* 2005; 57: 1597-600.
51. Buchmann J, Gierow W, Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Benecke R, et al. Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 963-9.
52. Richter MM, Ehlis AC, Jacob CP, Fallquatter AJ. Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett* 2007; 419: 137-41.
53. Garvey MA, Barker CA, Bartko JJ, Denckla MB, Wassermann EM, Castellanos FX, et al. The ipsilateral silent period in boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1889-96.
54. Buchmann J, Gierow W, Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Wittstock M, et al. Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyper-

- activity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH). *Neurosci Lett* 2006; 405: 14-8.
55. Buchmann J, Wolters A, Haessler F, Bohne S, Nordbeck R, Kunesch E. Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2036-42.
  56. Hoepfner J, Wandschneider R, Neumeier M, Gierow W, Haessler F, Herpertz S, et al. Impaired transcallosally mediated motor inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder is modulated by methylphenidate. *J Neural Transm* 2008; 115: 777-85.
  57. Uclés P, Serrano JL, Rosa F. Central motor conduction time in ADHD. *J Child Neurol* 2000; 15: 723-8.
  58. Buchmann J, Gierow W, Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Benecke R, et al. Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 963-9.
  59. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425-62.
  60. Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders, and stuttering. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1044-50.
  61. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1184-92.
  62. Peterson BS, Staib L, Scahill L, Zhang H, Anderson C, Leckman JF. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 427-40.
  63. Leckman JF, Cohen DJ, Goetz CG, Jankovic J. Tourette syndrome: pieces of the puzzle. *Adv Neurol* 2001; 85: 369-90.
  64. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1277-84.
  65. Moll G, Heinrich H, Gevensleben H, Rothenberger A. Tic distribution and inhibitory processes in the sensorimotor circuit during adolescence: a cross-sectional TMS study. *Neurosci Lett* 2006; 403: 96-9.
  66. Greenberg B, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867-9.
  67. Serrien DJ, Nirkko AC, Loher TJ, Lovblad TO, Burgunder JM, Wiesendanger M. Movement control of manipulative tasks in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 2002; 125: 290-300.
  68. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983; 14: 471-9.
  69. Dunn HG. Importance of Rett syndrome in child neurology. *Brain Dev* 2001; 23 (Suppl 1): S38-43.
  70. Hoffbuhr K, Devaney JM, LaFleur B, Sirianni N, Scacheri C, Giron J, et al. MeCP2 mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1486-95.
  71. Eyre JA, Kerr AM, Miller S, O'Sullivan MC, Ramesh V. Neurophysiological observations on corticospinal projections to the upper limb in subjects with Rett syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 874-9.
  72. Heinen F, Korinthenberg R. Does transcranial magnetic stimulation allow early diagnosis of Rett syndrome? *Neuropediatrics* 1996; 27: 223-4.
  73. Heinen F, Petersen H, Fietzek U, Mall V, Schulte-Mönting J, Korinthenberg R. Transcranial magnetic stimulation in patients with Rett syndrome: preliminary results. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6 (Suppl 1): S61-3.
  74. Nezu A, Kimura S, Takeshita S, Tanaka M. Characteristic response to transcranial magnetic stimulation in Rett syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 100-3.
  75. Garvey M, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 973-84.
  76. Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from magnetic transcranial stimulation. *Neurosci Lett* 1996; 208: 187-90.
  77. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in motor human cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 430-7.
  78. Korchounov A, Illic TV, Ziemann U. TMS-assisted neurophysiological profiling of the dopamine receptor agonist cabergoline in human motor cortex. *J Neural Transm* 2007; 114: 223-9.
  79. Korchounov A, Illic TV, Ziemann U. The alpha2-adrenergic agonist guanfacine reduces excitability of human motor cortex through disfacilitation and increase of inhibition. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1834-40.
  80. Gilbert DL, Ridel KR, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 442-9.
  81. Illic TV, Korchounov A, Ziemann U. Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport* 2003; 14: 773-6.
  82. Herwig U, Brauer K, Conneman B, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. Intracortical excitability is modulated by a norepinephrine-reuptake inhibitor as measured with paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology* 2002; 164: 228-32.
  83. Buchmann J, Gierow W, Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Wittstock M, et al. Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH). *Neurosci Lett* 2006; 405: 14-8.
  84. Gilbert D, Zhang J, Lipps T, Natarajan N, Brandyberry J, Wang Z, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in Tourette syndrome: reduction in motor cortex inhibition correlates with clinical improvement. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1835-41.
  85. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21: 121.
  86. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, et al. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse* 2002; 43: 181-7.
  87. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 456-63.
  88. Arnsten AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: relevance to therapeutic effects in attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 2005; 1: 2.
  89. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 699-711.
  90. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Fut* 2004; 29: 1235-44.
  91. Easton N, Marshall F, Fone K. Atomoxetine produces changes in cortico-basal thalamic loop circuits: assessed by pHMRI BOLD contrast. *Neuropharmacology* 2007; 52: 812-26.
  92. Easton N, Shah YB, Marshall FH. Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by pHMRI BOLD contrast. *Psychopharmacology* 2006; 189: 369-85.
  93. Rapport MD, Quinn SO, DuPaul GJ, Quinn EP, Kelly KL. Attention deficit disorder with hyperactivity and methylphenidate: the effects of dose and mastery level on children's learning performance. *J Abnorm Child Psychol* 1989; 17: 669-89.
  94. Gronier B, Aston J, Liauzun C, Zetterstrom T. Age-dependent

- effects of methylphenidate in the prefrontal cortex: evidence from electrophysiological and Arc gene expression measurements. *J Psychopharmacol* 2011; Feb 18. [Epub ahead of print].
95. Walther M, Berweck S, Schessl J, Linder-Lucht M, Fietzek UM, Glocker FX, et al. Maturation of inhibitory and excitatory motor cortex pathways in children. *Brain Dev* 2009; 31: 562-7.
  96. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract* 2007; 3: 383-93.
  97. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver MC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 962-70.
  98. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazo-Leece J, Figiel L, Saldivia A, et al. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 20-5.
  99. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233-7.
  100. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 324-40.
  101. Hasey G. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of mood disorder: a review and comparison with electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 720-7.
  102. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1451-4.
  103. Bystritsky A, Kaplan JT, Feusner JD, Kerwin LE, Wadekar M, Burock M, et al. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1092-8.
  104. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 217-27.
  105. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 226-30.
  106. Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr Res* 2010; 118: 201-10.
  107. Blumberger DM, Fitzgerald PB, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 2010; 23: 85-90.
  108. Walter G, Tormos JM, Israel J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 69-75.
  109. Mantovani A, Leckman AF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby S. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of Tourette syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2314-5.
  110. Sokhadze E, Singh S, El-Baz A, Baruth J, Mathai G, Sears L. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on induced gamma frequency oscillations and event related potentials during processing of illusory in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 619-34.
  111. Sokhadze E, Baruth J, Tasman A, Mansoor M, Ramaswamy R, Sears L, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010; 35: 147-61.
  112. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006; 8: 203-4.
  113. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 249-254.
  114. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 74-6.
  115. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 32-40.
  116. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008; 51: 34-41.
  117. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 55-60.
  118. Antal A, Lang N, Boros K, Nitsche M, Siebner HR, Paulus W. Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2701-5.
  119. Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche M, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 833-9.
  120. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalie L. A randomized, sham controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3988-98.
  121. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AC, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1693-702.
  122. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima M, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005; 16: 1551-5.
  123. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Janrich W, Kirker SG, et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 9-15.
  124. Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 2006; 7: 73.
  125. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Spota S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 451-3.
  126. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann E, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul* 2008; 1: 206-23.
  127. Orth M, Amann B, Robertson MM, Rothwell JC. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain* 2005; 128: 1292-300.
  128. Orth M, Rothwell JC. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 29-34.
  129. Kratz O, Diruf MS, Studer P, Gierow W, Buchmann J, Moll GH, et al. Effects of methylphenidate on motor system excitability in a response inhibition task. *Behav Brain Funct* 2009; 5: 1-12.
  130. Moll GH, Heinrich H, Rothenberger A. Methylphenidate and intracortical excitability: opposite effects in healthy subjects and attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 69-72.
  131. Kirschner J, Moll GH, Fietzek UM, Heinrich H, Mall V, Berweck S, et al. Methylphenidate enhances both intracortical inhibition and facilitation in healthy adults. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 79-82.

132. Bloch Y, Grisaru N, Harel EV, Beitler G, Faivel N, Ratzoni G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression in adolescents: an open-label study. *J ECT* 2008; 24: 156-9.
133. Loo C, McFarquhard T, Walter G. Transcranial magnetic stimulation in adolescent depression. *Austr Psychiatry* 2006; 14: 81-5.
134. Salvador-Aguiar C. Estimulación cerebral profunda: ventajas. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 1): S39-40.
135. Valdeoriola F. Estimulación cerebral profunda: inconvenientes. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 1): S41-3.
136. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008-39.
137. Valentí M, Morer A, Lázaro ML, Bernardo M, Castro-Fornieles J. Estimulación magnética transcraneal repetitiva en niños y adolescentes. *Rev Neurol* 2010; 50: 230-4.

### The use of noninvasive brain stimulation in childhood psychiatric disorders: new diagnostic and therapeutic opportunities and challenges

**Summary.** Novel diagnostic and therapeutic approaches based on noninvasive brain stimulation offer some promise in the field of childhood psychiatric disorders. There are two primary methods of noninvasive brain stimulation currently available: transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). Both noninvasive neuromodulation techniques appear to rely on modulating brain plasticity and thus open new hopes in the treatment of brain circuit and plasticity disorders. Since many childhood psychiatric disorders involve disturbances in the timing or mechanisms of plasticity within frontostriatal circuits, and the developing brain shows a greater capacity of brain plasticity, noninvasive brain stimulation might induce greater benefits in this population than in adults. Although the utilization of TMS and tDCS remains limited in children, there is enough evidence for their rational, safe use in this population. In this paper, we review the principles of noninvasive brain stimulation and the diagnostic and therapeutic applications in childhood psychiatric disorders in order to inform its development into safe and reliable diagnostic and effective therapeutic approaches in pediatric psychiatry.

**Key words.** Brain plasticity. Child psychiatric disorders. Transcranial direct current stimulation. Transcranial magnetic stimulation.